

348

2

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. April 2005 (28.04.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/037257 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/00**, (74) Anwalt: **KOEPE, Gerd, L.**; Koepe & Partner, Robert-Koch-Str. 1, 80538 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/011643

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:

15. Oktober 2004 (15.10.2004)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

103 48 023.4 15. Oktober 2003 (15.10.2003) DE

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

Veröffentlicht:

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ANSORGE, Siegfried** [DE/DE]; Am Sportplatz 17, 39291 Hohenwarthe (DE). **BANK, Ute** [DE/DE]; Baumeckerstr. 25, 39418 Stassfurt (DE). **NORDHOFF, Karsten** [DE/DE]; Salbker Str. 8, 39120 Magdeburg (DE). **TÄGER, Michael** [DE/DE]; Akazienstr. 29, 39326 Heinrichsberg (DE). **STRIGGOW, Frank** [DE/DE]; Domblick 49a, 39175 Gerwisch (DE).

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL ALANYL-AMINO PEPTIDASE INHIBITORS FOR FUNCTIONALLY INFLUENCING DIFFERENT CELLS AND TREATING IMMUNOLOGICAL, INFLAMMATORY, NEURONAL, AND OTHER DISEASES

(54) Bezeichnung: NEUE ALANYL-AMINOPEPTIDASEN-INHIBITOGEN ZUR FUNKTIONELLEN BEEINFLUSSUNG UNTERSCHIEDLICHER ZELLEN UND ZUR BEHANDLUNG IMMUNOLOGISCHER, ENTZÜNDLICHER, NEURONALER UND ANDERER ERKRANKUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to medicinally used substances which specifically inhibit peptidases splitting ala-p-nitroanilide. The invention further relates to the use of at least one such substance or at least one pharmaceutical or cosmetic composition containing such a substance for preventing and treating diseases, especially diseases with an overshooting immune response (autoimmune diseases, allergies, and transplant rejections), other chronic inflammatory diseases, neuronal diseases, brain damages, skin diseases (acne and psoriasis, among others), tumor diseases, and special viral infections (including SARS).

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Substanzen, die Ala-p-Nitroanilid spaltende Peptidasen spezifisch inhibieren, für die Verwendung in der Medizin. Weiter betrifft die Erfindung die Verwendung mindestens einer derartigen Substanz oder mindestens einer derartigen Substanz enthaltenden pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, insbesondere zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen mit überschüssiger Immunantwort (Autoimmunerkrankungen, Allergien und Transplantatreaktionen), von anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen, neuronalen Erkrankungen und zerebralen Schädigungen, Hauterkrankungen (u. a. Akne und Schuppenflechte), Tumorerkrankungen und speziellen Virusinfektionen (u. a. SARS).

WO 2005/037257 A2

**Neue Alanyl-Aminopeptidasen-Inhibitoren zur funktionellen Beeinflussung
unterschiedlicher Zellen und zur Behandlung immunologischer,
entzündlicher, neuronaler und anderer Erkrankungen**

Zu den ubiquitär vorkommenden Alanyl-Aminopeptidasen gehören die überwiegend als TypII-Membranprotein auftretende Aminopeptidase N (APN, CD13, EC 3.4.11.2) sowie die zytosolische, lösliche Alanyl-Aminopeptidase (EC 3.4.11.14, Puromycin-sensitive Aminopeptidase, Aminopeptidase PS, Enkephalin-abbauende Aminopeptidase). Beide Peptidasen wirken Metall-abhängig und katalysieren die Hydrolyse von Peptidbindungen hinter N-terminalen Aminosäuren von Oligopeptiden, im Falle der APN mit einer Bevorzugung von Alanin am N-Terminus (A. J. Barrett et al.: *Handbook of Proteolytic Enzymes*, Academic Press 1998). Alle Hemmstoffe der Aminopeptidase N hemmen auch die zytosolische Alanyl-Aminopeptidase, dagegen existieren spezifische Inhibitoren der zytosolischen Aminopeptidase (M. Komodo et al.: *Bioorg. and Med. Chem.* 9, 121,2001).

Für beide Enzyme wurden wichtige biologische Funktionen in unterschiedlichen Zellsystemen nachgewiesen. Dies gilt u.a. für das Immunsystem (U. Lendeckel et al.: *Intern. J. Mol. Med.* 4, 17, 1999; T. Osada et al.: *J. Neurosciences* 19, 6068, 1999; Internationale Patentanmeldung WO 01/89569 A1; Internationale Patentanmeldung WO 02/053170 A3; Internationale Patentanmeldung PCT/EP 03/07199), das neuronale System (Internationale Patentanmeldung WO 02/053169 A2 und Deutsche Patentanmeldung DE-A 103 37 074.9), die Fibroblasten (Deutsche Patentanmeldung DE-A 103 30 842.3), die Keratinozyten (Internationale Patentanmeldung WO 02/053170 A3), die Talgdrüsenzellen/Sebozyten (Internationale Patentanmeldung PCT/EP 03/02356), Tumore sowie für Infektionen durch Viren. Der Rezeptor für Coronaviren, die u.a. die Erkrankung SARS bedingen, ist die Aminopeptidase N. Die Infektion durch Coronaviren wird durch Inhibitoren dieser Peptidase unterdrückt (D. P. Kontoyiannis et al.: *Lancet* 361, 1558, 2003).

Für beide Alanyl-Aminopeptidasen sind unterschiedliche Inhibitoren bekannt (M.-C. Fournie-Zaluski und B. P. Roques: in J. Langner and S. Ansorge, Ectopeptidases, Kluwer Academic/Plenum Publishers, P. 51, 2002; M. Komodo et al.: Bioorg. and Med. Chem. 9, 121, 2001; Y. Hashimoto: Bioorg. and Med. Chem. 10, 461, 2002).

Die isolierte Hemmung der Alanyl-Aminopeptidasen und analoger Peptidasen, insbesondere die kombinierte Hemmung dieser Peptidasen und der Dipeptidylpeptidase IV und analoger Enzyme führt an Immunzellen zur starken Hemmung der DNA-Synthese und damit der Zellvermehrung sowie zur Veränderung der Zytokinproduktion, insbesondere zur Induktion des immunregulatorisch wirkenden TGF- β 1 (Internationale Patentanmeldung WO 01/89569 A1, Internationale Patentanmeldung WO 02/053170 A3). An regulatorischen T-Zellen bewirken Alanyl-Aminopeptidase-Inhibitoren eine starke Induktion von TGF- β 1 (Internationale Patentanmeldung PCT EP 03 07199). Am neuronalen System wurde durch Hemmung der Alanyl-Aminopeptidasen, insbesondere aber durch kombinierte Hemmung der Alanyl-Aminopeptidasen und der Dipeptidylpeptidase IV und analoger Enzyme eine Verminderung bzw. Verzögerung akuter und chronischer zerebraler Schädigungsprozesse nachgewiesen (Internationale Patentanmeldung WO 02/053169 A3 und Deutsche Patentanmeldung DE-A 103 37 074.9). Auch an Fibroblasten (Deutsche Patentanmeldung DE-A D 103 30 842.3), Keratinozyten (Internationale Patentanmeldung WO 02/0531 70) und Sebozyten (Internationale Patentanmeldung PCT EP 03/02356) wurde gezeigt, dass die Inhibition der Alanyl-Aminopeptidasen, insbesondere aber die Hemmung beider Peptidasesysteme, eine Hemmung des Wachstums und eine Veränderung der Zytokinproduktion bewirkt.

Damit ergibt sich der überraschende Sachverhalt, dass die Alanyl-Aminopeptidasen sowie analog wirkende Enzyme fundamentale zentrale biologische Funktionen in unterschiedlichen Organen und Zellsystemen erfüllen und eine Hemmung dieser Enzyme allein, insbesondere aber eine Hemmung dieser Enzyme zusammen mit einer Hemmung der DAPIV und analoger Peptidasen, ein neues wirkungsvolles therapeutisches Prinzip für die Behandlung unterschiedlichster, zumeist chronischer Erkrankungen darstellt.

An akzeptierten Tiermodellen konnten die Anmelder inzwischen zeigen, dass insbesondere die kombinierte Gabe von Inhibitoren der beiden Peptidase-Gruppen in der Tat auch in vivo eine Hemmung des Wachstums verschiedener Zellsysteme und eine Unterdrückung einer überschließenden Immunantwort, chronisch-entzündlicher Vorgänge sowie zerebraler Schädigungen bewirkt (Internationale Patentanmeldung WO 01/89569 A1).

Die bisherigen Ergebnisse wurden überwiegend mit Hilfe bekannter, in der Literatur beschriebener und z.T. kommerziell zugänglicher Inhibitoren der Alanyl-Aminopeptidasen allein und insbesondere in Kombination erhalten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war, weitere wirksame Inhibitoren der Alanyl-Aminopeptidasen aufzufinden. Insbesondere sollten niedermolekulare, einfach zugängliche Verbindungen gefunden werden, die eine effektive, d. h. wirksame Inhibition der Alanyl-Aminopeptidasen und analoger Enzyme zulassen.

Im Rahmen eines high-throughput-screenings von Substanzbanken wurden nun überraschend neuartige, überwiegend nicht-peptidische, niedermolekulare, Inhibitoren für die Gruppe der Alanyl-Aminopeptidasen gefunden.

Die Erfindung betrifft daher Substanzen, die Ala-p-Nitroanilid spaltende Peptidasen spezifisch inhibieren.

Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 nach den Patentansprüchen 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25 und 27 sowie Tautomere und Stereoisomere der genannten Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 und pharmazeutisch annehmbare Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

In besonderen Ausführungsformen betrifft die Erfindung spezielle, unter die obigen allgemeinen Formeln A1 bis A14 fallende, bevorzugte Verbindungen der besonderen Formeln A1.001 bis A14.003, die beispielhaft, jedoch nicht beschränkend in den Patentansprüchen 2, 4, 6, 8,

10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26 und 28 in Form von Tabellen aufgelistet sind, sowie Tautomere und Stereoisomere der genannten Verbindungen der allgemeinen Formeln A1.001 bis A14.003 und pharmazeutisch annehmbare Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

Die Erfindung betrifft weiter pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens eine Verbindung einer der allgemeinen Formeln A1 bis A14 umfassen, gegebenenfalls in Kombination mit an sich üblichen Trägern oder Adjuvantien.

Die Erfindung betrifft weiter kosmetische Zusammensetzungen, die mindestens eine Verbindung einer der allgemeinen Formeln A1 bis A14 umfassen, gegebenenfalls in Kombination mit an sich üblichen Trägern oder Adjuvantien.

Die Erfindung betrifft weiter die Verwendung mindestens einer Verbindung einer der allgemeinen Formeln A1 bis A14 oder mindestens einer der vorgenannten pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen zur Hemmung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme, und zwar allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV oder analoger Enzyme.

Die Erfindung betrifft weiter die Verwendung mindestens einer Verbindung einer der allgemeinen Formeln A1 bis A14 oder mindestens einer der vorgenannten pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen zur topischen Beeinflussung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme, und zwar allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV oder analoger Enzyme.

Die Erfindung betrifft weiter die Verwendung mindestens einer Verbindung einer der allgemeinen Formeln A1 bis A14 oder mindestens einer der vorgenannten pharmazeutischen oder gegebenenfalls auch kosmetischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und Therapie einer ganzen Anzahl von Erkrankungen, die in den Ansprüchen 33 bis 45 beispielhaft beansprucht sind. In besonderen Ausführungsformen, jedoch nicht beschränkend, können erfindungsgemäß die Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14, insbesondere die in Table 1 bis

14 aufgeführten, besonders bevorzugten Einzelverbindungen A1.001 bis A14.003, als solche oder als Ausgangsstoffe für weitere Substanzen und in Kombination mit Inhibitoren der DPIV und analoger Enzyme zur Therapie von Erkrankungen mit überschießender Immunantwort (Autoimmunerkrankungen, Allergien und Transplantatrejektionen), von anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen, neuronalen Erkrankungen und zerebralen Schädigungen, Hau terkrankungen (u. a. Akne und Schuppenflechte), Tumorerkrankungen und speziellen Virusinfektionen (u. a. SARS) genutzt werden.

Die Erfindung betrifft weiter die Verwendung mindestens einer Verbindung einer der allgemeinen Formeln A1 bis A14 oder mindestens einer der vorgenannten pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Hemmung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme, und zwar allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV oder analoger Enzyme.

Die Erfindung betrifft weiter die Verwendung mindestens einer Verbindung einer der allgemeinen Formeln A1 bis A14 oder mindestens einer der vorgenannten pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur topischen Beeinflussung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme, und zwar allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV oder analoger Enzyme.

Die Erfindung betrifft weiter die Verwendung mindestens einer Verbindung einer der allgemeinen Formeln A1 bis A14 oder mindestens einer der vorgenannten pharmazeutischen oder gegebenenfalls auch kosmetischen Zusammensetzungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie einer ganzen Anzahl von Erkrankungen, die in den Ansprüchen 48 bis 60 beispielhaft beansprucht sind. In besonderen Ausführungsformen, jedoch nicht beschränkend, können erfindungsgemäß die Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14, insbesondere die in Table 1 bis 14 aufgeführten, besonders bevorzugten Einzelverbindungen A1.001 bis A14.003, als solche oder als Ausgangsstoffe für weitere Substanzen und in Kombination mit Inhibitoren der DPIV und analoger Enzyme zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie von Erkrankungen mit überschießender Immunantwort (Autoimmunerkrankungen, Allergien und Transplantatrejektionen), von anderen chronisch-entzündlichen

Erkrankungen, neuronalen Erkrankungen und zerebralen Schädigungen, Hauterkrankungen (u. a. Akne und Schuppenflechte), Tumorerkrankungen und speziellen Virusinfektionen (u. a. SARS) genutzt werden.

Die Erfindung betrifft weiter ein Verfahren zur Hemmung der Aktivität der Alanylpeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV und analoger Enzyme durch Verabreichung mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formeln A1 bis A14 oder mindestens einer der obigen pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen in einer für die Hemmung der Enzymaktivität erforderlichen Menge.

Die Erfindung betrifft weiter ein Verfahren zur topischen Beeinflussung der Aktivität der Alanylpeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV und analoger Enzyme durch Verabreichung mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formeln A1 bis A14 oder mindestens einer der obigen pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen in einer für die Hemmung der Enzymaktivität erforderlichen Menge.

Die Erfindung betrifft weiter ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Therapie einer der in den Ansprüchen 63 bis 76 beanspruchten Erkrankungen bzw. Zuständen unter Hemmung der Aktivität der Alanylpeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV und analoger Enzyme durch Verabreichung mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formeln A1 bis A14 oder mindestens einer der obigen pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.

Der Begriff „analoge Enzyme“, wie er in der vorliegenden Beschreibung und in den Patentansprüchen verwendet wird, bezieht sich auf Enzyme, die eine der membranständigen Alanyl-Aminopeptidase analoge Enzymaktivität aufweisen, wie dies beispielsweise für die zytosolische Alanyl-Aminopeptidase gilt. Der Begriff ist in diesem Sinne auch in der oben zitierten Druckschrift „A. J. Barrett et al.: Handbook of Proteolytic Enzymes, Academic Press 1998“ erläutert.

In den allgemeinen Formeln A1 bis A14, wie sie sich aus den Ansprüchen 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25 und 27 in allgemeiner Form ergeben, stehen die Reste R_n, also die Reste R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12 und R13 jeweils unabhängig voneinander für einen Rest, der gewählt ist aus der aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino.

Im einzelnen bedeuten die Reste R_n in erfindungsgemäßen Ausführungsformen dann, wenn sie für unsubstituierte geradkettige oder verzweigte Alkyl-Gruppen mit 1 bis 12 C-Atomen stehen, in bevorzugten Ausführungsformen Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, i-Pentyl, sec-Pentyl, tert-Pentyl, n-Hexyl, i-Hexyl, 3-Methylpentyl, 2-Ethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl sowie für die Reste Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl und Dodecyl alle geradkettigen und verzweigten Isomere. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt aus der vorgenannten Gruppe sind Alkyl-Gruppen mit 1 bis 6 C-Atomen; von diesen sind die Reste Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sec-Butyl und tert-Butyl noch mehr bevorzugt.

In anderen erfindungsgemäßen Ausführungsformen bedeuten die Reste R_n dann, wenn sie für unsubstituierte geradkettige oder verzweigte Alkenylgruppen mit 2 bis 12 C-Atomen stehen, in bevorzugten Ausführungsformen Vinyl, Allyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, sowie für die Reste Pentenyl, Hexenyl, Heptenyl, Octenyl, Nonenyl, Decenyl, Undecenyl und Dodecenyl alle geradkettigen und verzweigten und hinsichtlich der Stellung der C=C-Doppelbindung denkbaren Reste. In weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsformen können die Reste R_n auch für geradkettige und verzweigte Alkenylgruppen mit mehreren Doppelbindungen stehen. Bevorzugte Reste aus dieser Gruppe stellen die Butadienyl-Gruppe und die Isoprenyl-Gruppe dar. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt aus der vorgenannten Gruppe sind Alkenyl-

Gruppen mit 2 bis 6 C-Atomen; von diesen sind die Reste Vinyl, Allyl, 1-Butenyl und 2-Butenyl noch mehr bevorzugt.

In anderen erfundungsgemäßen Ausführungsformen bedeuten die Reste R_n dann, wenn sie für unsubstituierte geradkettige oder verzweigte Alkinylgruppen mit 2 bis 12 C-Atomen stehen, in bevorzugten Ausführungsformen Ethinyl, Propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, sowie für die Reste Pentinyl, Hexinyl, Heptinyl, Octinyl, Noninyl, Decinyl, Undecinyl und Dodecinyl alle geradkettigen und verzweigten und hinsichtlich der Stellung der C≡C-Dreifachbindung denkbaren Reste. Erfundungsgemäß besonders bevorzugt aus der vorgenannten Gruppe sind Alkinyl-Gruppen mit 2 bis 6 C-Atomen; von diesen sind die Reste Ethinyl, Propinyl, 1-Butinyl und 2-Butinyl noch mehr bevorzugt.

Sowohl geradkettige als auch verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinyl-Reste können erfundungsgemäß in einer weiteren Ausführungsform substituiert sein. Die Substituenten können an beliebigen Positionen des aus Kohlenstoffatomen gebildeten Grundgerüsts stehen und können gewählt sein aus der Gruppe, die besteht aus Halogenatomen wie Fluor, Chlor, Brom und Iod, Alkylgruppen mit 1 bis 6 C-Atomen, Alkoxygruppen mit 1 bis 6 C-Atomen im Alkylrest und unsubstituierten oder mit einem oder zwei Alkylresten mit jeweils unabhängig voneinander 1 bis 6 C-Atomen substituierten Aminogruppen.

In weiteren Ausführungsformen der Erfindung bedeuten die Reste R_n in den allgemeinen Formeln A1 bis A14 C₁- bis C₁₂-Alkoxy-Reste oder C₁- bis C₁₂-Alkylthio-Reste. Für die C₁- bis C₁₂-Alkylgruppen dieser Alkoxy- bzw. Alkylthio-Reste gelten die vorstehend genannten Definitionen der geradkettigen und verzweigten Alkyl-Reste ebenfalls. Besonders bevorzugt sind geradkettige C₁- bis C₆-Alkoxy-Reste und geradkettige C₁- bis C₆-Alkylthio-Reste, und besonders bevorzugt sind die Reste Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Methylthio, Ethylthio und n-Propylthio.

In weiteren Ausführungsformen der Erfindung können die Reste R_n der allgemeinen Formeln A1 bis A14 auch stehen für unsubstituierte oder substituierte Cycloalkyl-Reste. Diese können erfundungsgemäß bevorzugt drei bis acht Atome im Ring enthalten und können entweder aus-

schließlich aus Kohlenstoff-Atomen bestehen oder ein oder mehrere Heteroatome enthalten. Besonders bevorzugt unter den rein carbocyclischen Ringen sind die Reste Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclopentadienyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, Cycloheptyl, Cycloheptenyl, Cycloheptadienyl und Cycloheptatrienyl; Beispiele für Heteroatome enthaltende Cycloalkyl-Reste sind in weiteren Ausführungsformen der Erfindung die Reste Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Pyrazolidinyl, Imidazolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl. Mögliche Substituenten an diesen carbocyclischen oder heterocyclischen Cycloalkylresten können gewählt sein aus der obigen Gruppe von Substituenten für lineare Alkyl-Gruppen.

In weiteren Ausführungsformen der Erfindung können die Reste R_n an den Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 stehen für unkondensierte oder kondensierte gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltende Aryl-Reste. Die Aryl-Reste können aus einem oder mehreren Ringen, bei mehreren Ringen bevorzugt aus zwei Ringen, bestehen; ein Ring kann weiter bevorzugt fünf, sechs oder sieben Ringglieder aufweisen. Bei aus mehreren aneinander kondensierten Ringen bestehenden Systemen sind Benzokondensierte Ringe besonders bevorzugt, d. h. Ringsysteme, in denen zumindest einer der Ringe ein aromatischer Sechsring ist. Besonders bevorzugt sind die rein aus Kohlenstoff-Atomen bestehenden Aryl-Reste gewählt aus Phenyl, Cyclopentadienyl, Cycloheptatrienyl und Naphthyl; besonders bevorzugte Heteroatome enthaltende Aryl-Reste sind beispielsweise gewählt aus Indolyl, Cumaronyl, Thionaphthenyl, Chinoliny (Benzopyridyl), Chinazoliny (Benzopyrimidinyl) und Chinoxyliny (Benzopyrazinyl).

Sowohl aus einem Ring bestehende als auch aus mehreren Ringen bestehende, sowohl nur Kohlenstoffatome enthaltende wie auch Heteroatome enthaltende Aryl-Reste können erfindungsgemäß in einer weiteren Ausführungsform substituiert sein. Die Substituenten können an beliebigen Positionen des Ringsystems, sowohl an den Kohlenstoffatomen als auch an den Heteroatomen stehen und können beispielsweise gewählt sein aus der Gruppe, die besteht aus Halogenatomen wie Fluor, Chlor, Brom und Iod, Alkylgruppen mit 1 bis 6 C-Atomen, Alkoxygruppen mit 1 bis 6 C-Atomen im Alkylrest und unsubstituierten oder mit einem oder

zwei Alkylresten mit jeweils unabhängig voneinander 1 bis 6 C-Atomen substituierten Aminogruppen.

Die Reste Rn (= R1 bis R13) können erfindungsgemäß weiter auch für unsubstituierte Amino-Reste ($-NH_2$) oder unsubstituierte Imino-Reste ($-NH-$) oder für substituierte Amino-Reste ($-NHRm$ oder $-NR1Rm$) oder substituierte Imino-Reste ($>NRM$) stehen. Darin haben die Substituenten R1 und Rm die oben im einzelnen für die Reste Rn definierten Bedeutungen und können gleich oder verschieden sein.

Die Reste Rn (= R1 bis R13) können erfindungsgemäß weiter auch für unsubstituierte Carbonyl-Reste ($H-(C=O)-$) oder unsubstituierte Thiocarbonyl-Reste ($H-(C=S)-$) oder für substituierte Carbonyl-Reste ($Rm-(C=O)-$) oder substituierte Thiocarbonyl-Reste ($Rm-(C=S)-$) stehen. Darin haben die Substituenten Rm substituierter Carbonyl-Reste oder substituierter Thiocarbonyl-Reste die oben im einzelnen für die möglichen Substituenten der Reste Rn definierten Bedeutungen.

Erfindungsgemäß können die vorgenannten Reste Rn (= R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12 und/oder R13) mit den jeweiligen Grundstrukturen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 über eines ihrer Kohlenstoffatome verbunden sein. Es ist jedoch in einer alternativen Ausführungsform genauso gut möglich, daß die Reste Rn mit den jeweiligen Grundstrukturen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 über das Heteroatom oder eines ihrer Heteroatome verbunden sind.

In mehreren der allgemeinen Formeln A1 bis A14 (beispielsweise in den allgemeinen Formeln A1, A6 (also A6a, A6b und A6c), A8, A14) stehen Y, Y1 und Y2 für Reste, die über eine C=Y-Doppelbindung (bzw. C=Y1-Doppelbindung und/oder C=Y2-Doppelbindung) mit der Grundstruktur der jeweiligen Formel verbunden sind. Die Reste Y stehen in den allgemeinen Formeln, in denen sie vorkommen, jeweils unabhängig voneinander für einen der über eine Doppelbindung an ein Kohlenstoffatom gebundenen Reste O, S oder NRn, beispielsweise NR3 oder NR4 oder NR5, wobei in letzteren die Reste Rn (beispielsweise R3 oder R4 oder R5) die oben genannten Bedeutungen haben können, einschließlich der Bedeutung Wasser-

stoff. Besonders bevorzugt steht Y für über eine Doppelbindung an ein C-Atom gebundenes O.

In mehreren der allgemeinen Formeln A1 bis A14 (beispielsweise in den allgemeinen Formeln A3, A9, A12, A14) stehen X, X₁, X₂ und Z für Reste, die über je eine C-X-Einfachbindung (bzw. C-X₁-Einfachbindung oder C-X₂-Einfachbindung) oder eine C-Z-Einfachbindung an zwei verschiedene Kohlenstoffatome gebunden sind. Die Reste X und Z stehen in den allgemeinen Formeln, in denen sie vorkommen, jeweils unabhängig voneinander für einen der über je eine Einfachbindung an zwei verschiedene Kohlenstoffatome gebundenen Reste >NH, >NRn (z. B. >NR₅ oder >NR₁₀), -O-, -S-, -CH₂-, -CHRn- oder -CRn₂-, worin die Reste Rn die oben angegebene Bedeutung haben, oder stehen für einen der über je eine Einfachbindung an drei verschiedene Kohlenstoffatome gebundenen Reste >N-, >CH- oder >CRn- (z. B. >CR₈- oder >CR₉-), worin Rn (z. B. R₈, R₉) die oben angegebenen Bedeutungen haben.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel A6 steht Z für P oder S.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel A8 stehen X und Z unabhängig voneinander für Reste aus der Gruppe, die besteht aus Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl und Amino (NH₂, NHR₁, NR₁R₂), worin alle vorgenannten Bedeutungen von X und Z denjenigen für Alkoxy, Alkylthio, Aryl, Cycloalkyl und Amino entsprechen, die oben für die Reste Rn der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im einzelnen definiert wurden.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel A12 können X₁ und X₂ gleich oder verschieden sein und sind unabhängig voneinander gewählt aus der Gruppe, die besteht aus Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatom(e) aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl oder Cycloalkyl, Hydroxy, Thiol, und Amino (NH₂, HNR₁, NR₁R₂). Darin haben R₁ und R₂ die oben angegebenen Bedeutungen.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel A14 stehen X für N oder CH oder CR8, P, P=O, P(OH)₂, P(OH)(OR8) oder P(OR8)(OR9) und Z für NH, NR10, O oder S. Darin haben die Reste R8, R9 und R10 die oben angegebenen Bedeutungen.

Die Verbindungen der in den Ansprüchen 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25 und 27 definierten allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen und die Verbindungen A1.001 bis A14.003 in Table 1 bis 14 in den Ansprüchen 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26 und 28 im besonderen können nach an sich aus der Literatur bekannten Verfahren hergestellt werden bzw. sind kommerziell erhältlich.

Beansprucht werden die den allgemeinen Formeln A1 bis A14 entsprechenden Verbindungen im allgemeinen und die in Table 1 bis 14 genannten speziellen Verbindungen A1.001 bis A14.003 in bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung zur Verwendung in der Medizin. Der Begriff „zur Verwendung in der Medizin“ wird hier wie in den Patentansprüchen in seiner breitesten Bedeutung verstanden und bezieht sich auf alle denkbaren Anwendungsgebiete, in denen die durch die vorliegende Erfindung definierten Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis 14, und in bevorzugten Ausführungsformen die Verbindungen A1.001 bis A14.003, wie sie speziell in Table 1 bis 14 aufgeführt sind, Wirksamkeit im Zusammenhang mit medizinisch relevanten Zuständen des Säugerkörpers, insbesondere des menschlichen Körpers, entfalten können.

Im Zusammenhang mit solchen medizinisch relevanten Zuständen findet eine Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 in allgemeinen und eine Verwendung der bevorzugten Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14 entweder in Form der Verwendung einer Einzelverbindung oder in Form der Verwendung mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 (insbesondere der bevorzugten Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14) statt. Ebenfalls im Rahmen der Erfindung liegt eine Verwendung einer oder mehrerer der Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14, bevorzugt einer oder mehrerer Verbindungen aus der Gruppe, die gewählt ist aus den Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14, in Kombination mit anderen Wirkstoffen, beispielsweise mit einer oder mehreren Verbindungen, die Wirksamkeit in der Inhi-

bition von Alanyl-Aminopeptidasen oder von analogen Enzymen (also Enzymen mit gleicher Substratspezifität) und/oder Wirksamkeit in der Inhibition anderer Enzyme, beispielsweise der Dipeptidylpeptidase IV (DPIV) oder von analogen Enzymen (also Enzymen mit gleicher Substratspezifität), aufwiesen. Beispiele solcher als Enzyminhibitor wirksamen Verbindungen werden in am gleichen Anmeldetag wie die vorliegende Anmeldung eingereichten parallelen Anmeldungen derselben Anmelder und in den eingangs zitierten Anmeldungen der Anmelder genannt, die durch die Inbezugnahme hinsichtlich ihres Offenbarungsgehalts in die vorliegende Beschreibung übernommen werden.

Spezielle Beispiele von als Inhibitor der Alanylaminopeptidase wirksamen Inhibitoren, wie sie aus dem Stand der Technik bekannt sind und gegebenenfalls zusammen mit den Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, insbesondere mit einer oder mehreren der Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14, verwendet werden können, schließen beispielsweise ein: Actinonin, Leuhistin, Phebestin, Amastatin, Bestatin, Probestin, β -Aminothiole, α -Aminophosphinsäuren, α -Aminophosphinsäurederivate, vorzugsweise D-Phe- ψ -PO(OH)-CH₂]Phe-Phe. Besonders bevorzugte bekannte und gemeinsam mit den Verbindungen gemäß der Erfindung zu verwendende Inhibitoren für die Alanyl-Aminopeptidase sind Bestatin (Ubenimex), Actinonin, Probestin, Phebestin, RB3014 oder Leuhistin.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitungen, die mindestens eine, gegebenenfalls auch zwei oder sogar noch mehr, Verbindung(en) der allgemeinen Formeln A1 bis A14, besonders bevorzugt ausgewählt aus den Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14, umfassen. Solche pharmazeutischen Zubereitungen umfassen eine oder mehrere der genannten Verbindungen jeweils in einer solchen Menge, wie sie zur Entfaltung einer pharmazeutischen Wirkung erforderlich ist. Solche Mengen kann der Fachmann im einzelnen anhand von wenigen Routinetests leicht und ohne erfinderisches Zutun ermitteln; sie liegen im allgemeinen in Bereichen von 0,01 bis 1000 mg jeder der Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14, besonders bevorzugt der Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14, pro Darreichungseinheit, noch weiter bevorzugt in Bereichen von 0,1 bis 100 mg jeder der genannten Verbindungen pro Darreichungseinheit. Auf den jeweiligen einzelnen Säugerorganismus bzw. menschlichen Organismus abgestimmte Mengen

kann darüber hinaus der Fachmann leicht ermitteln und gegebenenfalls auch vorsehen, daß eine ausreichende Konzentration der zu verwenden Verbindun(en) durch Darreichung geteilter oder mehrerer Darreichungsformen erreicht wird.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft kosmetische Zubereitungen, die mindestens eine, gegebenenfalls auch zwei oder sogar noch mehr, Verbindung(en) der allgemeinen Formeln A1 bis A14, besonders bevorzugt ausgewählt aus den Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14, umfassen. Solche kosmetischen Zubereitungen umfassen eine oder mehrere der genannten Verbindungen jeweils in einer solchen Menge, wie sie zur Entfaltung einer gewünschten, beispielsweise kosmetischen Wirkung erforderlich ist. Solche Mengen kann der Fachmann im einzelnen anhand von wenigen Routinetests leicht und ohne erforderisches Zutun ermitteln; sie liegen im allgemeinen in Bereichen von 0,01 bis 1000 mg jeder der Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14, besonders bevorzugt der Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14, pro Darreichungseinheit, noch weiter bevorzugt in Bereichen von 0,1 bis 100 mg jeder der genannten Verbindungen pro Darreichungseinheit. Auf den jeweiligen einzelnen Säugerorganismus bzw. menschlichen Organismus abgestimmte Mengen kann darüber hinaus der Fachmann leicht ermitteln und gegebenenfalls auch vorsehen, daß eine ausreichende Konzentration der zu verwendenden Verbindung(en) durch Darreichung geteilter oder mehrerer Darreichungsformen erreicht wird.

Die eine oder mehreren Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung oder diese enthaltende pharmazeutische oder kosmetische Zubereitungen werden simultan mit bekannten Trägerstoffen und/oder Hilfsstoffen (Adjuvantien) verabreicht. Solche Träger- und Hilfsstoffe sind dem Fachmann als solche und auch hinsichtlich ihrer Funktion und Anwendungsweise bekannt und bedürfen daher an dieser Stelle keiner detaillierten Erläuterung.

Von der Erfindung umfaßt sind auch pharmazeutische Zubereitungen, die umfassen: einen oder mehrere der Inhibitoren der DP IV bzw. der Inhibitoren von Enzymen mit DP IV-analoger Enzymaktivität oder/und der Inhibitoren der APN bzw. der Inhibitoren von Enzymen mit APN-analoger Enzymaktivität gemäß dem Stand der Technik, zusammen mit einer oder mehreren Verbindung(en) der allgemeinen Formeln A1 bis A14, insbesondere bevorzugt

zusammen mit einer oder mehreren der Verbindungen, die aus den Verbindungen A1.001 bis A14.003 von Table 1 bis 14 ausgewählt sind, in räumlich getrennter Formulierung in Kombination mit an sich bekannten Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen zur gleichzeitigen oder zeitlich unmittelbar aufeinanderfolgenden Verabreichung mit dem Ziel einer gemeinsamen Wirkung.

Die Verabreichung der Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen und bevorzugt der Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14 bzw. pharmazeutischer oder kosmetischer Zubereitungen, die eine oder mehrere der vorgenannten Verbindungen zusammen mit an sich üblichen Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen umfassen, erfolgt einerseits als topische Applikation in Form von z.B. Cremes, Salben, Pasten, Gelen, Lösungen, Sprays, Liposomen und Nanosomen, Schüttelmixturen, "pegyierten" Formulierungen, degradierbaren (d. h. unter physiologischen Bedingungen abbaubaren) Depot-Matrizes, Hydrokolloidverbänden, Pflastern, Mikroschwämmen, Prepolymeren und ähnlichen neuen Trägersubstraten, Jet-Injektion bzw. anderen dermatologischen Grundlagen/Vehikeln einschließlich instillativer Applikation, und andererseits als systemische Applikation zur oralen, transdermalen, intravenösen, subcutanen, intracutanen, intramuskulären, intrathekalen Anwendung in geeigneten Rezepturen bzw. in geeigneter Galenik.

Erfindungsgemäß werden die Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen und bevorzugt die Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14 einzeln oder in Kombination, oder auch pharmazeutische oder kosmetische Zusammensetzungen, die eine oder mehrere der genannten Verbindungen umfassen, zur Hemmung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase IV und Inhibitoren analoger Enzyme verwendet.

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen und bevorzugt die Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14 einzeln oder in Kombination, oder auch pharmazeutische oder kosmetische Zusammensetzungen, die eine oder mehrere der genannten Verbindungen umfassen, zur topischen Beeinflussung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme

allein oder in Kombination mit Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase IV und Inhibitoren analoger Enzyme verwendet.

In bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung erfolgt eine Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen und bevorzugt der Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14 einzeln oder in Kombination, oder auch eine Verwendung von pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen, die eine oder mehrere der genannten Verbindungen umfassen, zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen wie beispielsweise Multiple Sklerose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, und anderen Autoimmunerkrankungen sowie entzündlichen Erkrankungen, Asthma bronchiale und anderen allergischen Erkrankungen, Haut- und Schleimhauterkrankungen, beispielsweise Psoriasis, Akne sowie dermatologischen Erkrankungen mit Hyperproliferation und veränderten Differenzierungszuständen von Fibroblasten, benigner fibrosierender und sklerosierender Hauerkrankungen und maligner fibroblastärer Hyperproliferationszustände, akuten neuronalen Erkrankungen, wie beispielsweise Ischämie-bedingter zerebraler Schädigungen nach einem ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall, Schädel/Hirn-Trauma, Herzstillstand, Herzinfarkt oder als Folge von herzchirurgischen Eingriffen, von chronischen neuronalen Erkrankungen, beispielsweise von Morbus Alzheimer, der Pick'schen Erkrankung, der Progressiven Supranukleären Palsy, der kortikobasalen Degeneration, der frontotemporalen Demenz, von Morbus Parkinson, insbesondere Parkinsonismus gekoppelt an Chromosom 17, von Morbus Huntington, von durch Prionen bedingten Krankheitszuständen und von Amyotropher Lateralsklerose, von Artherosklerose, arterieller Entzündung, Stent-Restenose, von Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), von Tumoren, Metastasierungen, von Prostatakarzinom, von Schwerem Akutem Respiratorischen Syndrom (SARS) und von Sepsis und Sepsisähnlichen Zuständen.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung erfolgt eine Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen und bevorzugt die Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14 einzeln oder in Kombination, oder auch der pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen, die eine oder mehrere der genannten Verbindungen umfassen, zur Prophylaxe und Therapie der Abstoßung von trans-

plantierten Geweben und Zellen. Als ein Beispiel einer solchen Anwendung kann die Verwendung einer oder mehrerer der vorgenannten Verbindungen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine oder mehrere der genannten Verbindungen enthält, bei allogenen Nieren- oder Stammzell-Transplantationen genannt werden.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung erfolgt eine Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen und bevorzugt der Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14 einzeln oder in Kombination, oder auch der pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen, die eine oder mehrere der genannten Verbindungen umfassen, zur Prophylaxe und Therapie der Abstoßungs- oder Entzündungsreaktionen an oder durch in einen Organismus implantierte medizinische Gegenstände („medical devices“). Dies können beispielsweise Stents, Gelenkimplantate (Kniegelenk-Implantate, Hüftgelenk-Implantate), Knochen-Implantate, Herz-Schrittmacher oder andere Implantate sein. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung erfolgt eine Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen und bevorzugt die Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14 einzeln oder in Kombination, oder auch der pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen, die eine oder mehrere der genannten Verbindungen umfassen, in der Weise, daß die Verbindung(en) oder Zusammensetzung(en) in Form einer Beschichtung oder Benetzung auf den Gegenstand bzw. die Gegenstände aufgebracht werden oder mindestens eine der Verbindungen oder Zusammensetzungen stofflich dem Material des Gegenstandes / der Gegenstände beigemischt wird. Auch in diesem Fall ist natürlich möglich, mindestens eine der Verbindungen oder Zusammensetzungen – gegebenenfalls zeitlich abgestuft oder parallel – lokal oder systemisch zu verabreichen.

In gleicher Weise wie vorstehend beschrieben – und für die vergleichbaren Zwecke bzw. zur Prophylaxe und Therapie der vorstehend beispielhaft, jedoch nicht abschließend genannten Erkrankungen und Zustände – können die Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen und die Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14 in bevorzugten Ausführungsformen, sowie die vorstehend beschriebenen, die genannten Verbindungen enthaltenden pharmazeutischen und kosmetischen Zusammensetzungen allein oder in

Kombination mehrerer von ihnen zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung der o. g. Krankheiten oder Zustände verwendet werden. Diese können die genannten Verbindungen in den vorstehend genannten Mengen umfassen, gegebenenfalls zusammen mit an sich bekannten Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen.

Die Erfindung betrifft abschließend auch ein Verfahren zur Hemmung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV und analoger Enzyme durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung gemäß der obigen detaillierten Beschreibung in einer für die Hemmung der Enzymaktivität erforderlichen Menge. Die Mengen einer der Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen bzw. der Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß Table 1 bis 14 liegen – wie oben angegeben – im Bereich von 0,01 bis 1000 mg einer Verbindung pro Verabreichungseinheit, vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 100 mg pro Verabreichungseinheit.

Weiter betrifft die Erfindung auch ein Verfahren zur topischen Beeinflussung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV oder analoger Enzyme durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung gemäß der vorstehenden detaillierten Beschreibung in einer für die Beeinflussung der Enzymaktivität erforderlichen Menge. Auch in diesen Fällen bewegen sich die Mengen der Verbindung(en) im oben angegebenen Bereich.

Weiter betrifft die Erfindung auch ein Verfahren zur Prophylaxe und Therapie einer Vielzahl von Erkrankungen, beispielsweise Erkrankungen mit überschießender Immunantwort (Autoimmunerkrankungen, Allergien und Transplantatrejektionen), von anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen, neuronalen Erkrankungen und zerebralen Schädigungen, Hauterkrankungen (u. a. Akne und Schuppenflechte), Tumorerkrankungen und speziellen Virusinfektionen (u. a. SARS) und insbesondere der oben im einzelnen genannten Erkrankungen, durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung gemäß der vorstehenden detaillierten Beschreibung in einer für die Prophylaxe oder Therapie der jeweiligen Erkrankung erforderlichen Menge. Auch in diesen Fällen

ien bewegen sich die Mengen der Verbindung(en) im oben angegebenen Bereich von 0,01 bis 1000 mg einer Verbindung pro Verabreichungseinheit, vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 100 mg pro Verabreichungseinheit.

Die Erfindung wird nachfolgend durch spezielle bevorzugte Ausführungsbeispiele näher erläutert. Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele dienen jedoch nicht der Beschränkung der Erfindung, sondern ausschließlich deren beispielhafter Erläuterung.

Ausführungsbeispiele

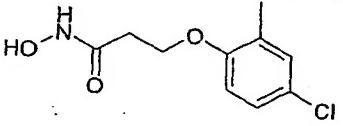
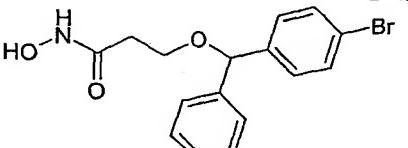
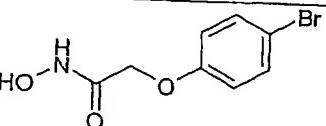
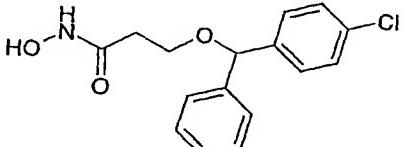
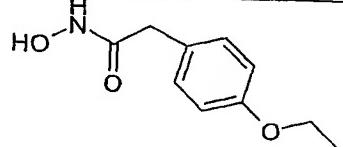
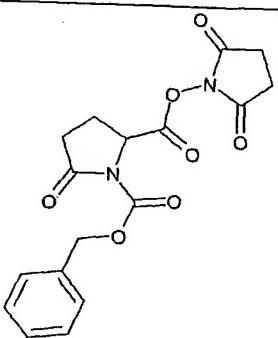
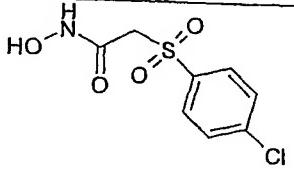
Beispiel 1:

Inhibitonscharakteristika neuartiger Hemmstoffe der Alanyl-Aminopeptidasen.

In den nachfolgenden Table 1 bis 14 sind neue Hemmstoffe zusammengefasst, für die durch die Anmelder gezeigt werden konnte, dass diese in der Lage sind, Alanyl-Aminopeptidasen in ihrer enzymatischen Aktivität zu inhibieren. Die gemessenen Inhibitionscharakteristika sind als IC₅₀- oder ID₅₀-Werte (letztere markiert mit „*“) für beide Enzyme angegeben. Die enzymatische Aktivität wurde mit Hilfe des fluorogenen Substrates/Produktes (Ala)₂-Rhodamin 110 ermittelt.

Table 1:

| Compound ID. | Structure | IC ₅₀ _{APN} [μM] |
|--------------|-----------|--------------------------------------|
| A1.001 | | 0.8* |

| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A1.002 |  | 5.6 |
| A1.003 |  | 6.3 |
| A1.004 |  | 6.4 |
| A1.005 |  | 7.3 |
| A1.006 |  | 7.5 |
| A1.007 |  | 8.4 |
| A1.008 |  | 11.5 |

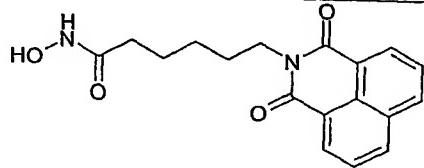
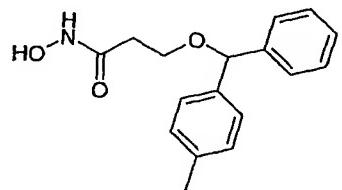
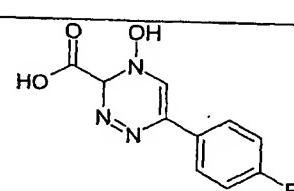
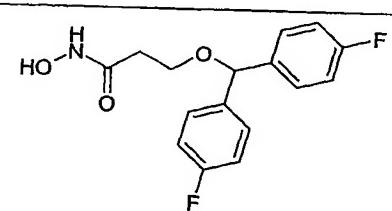
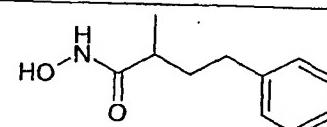
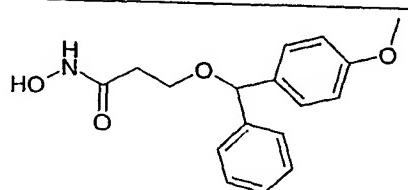
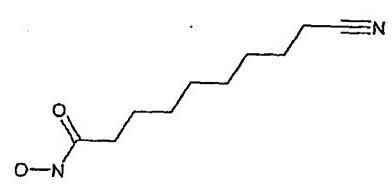
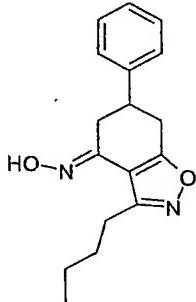
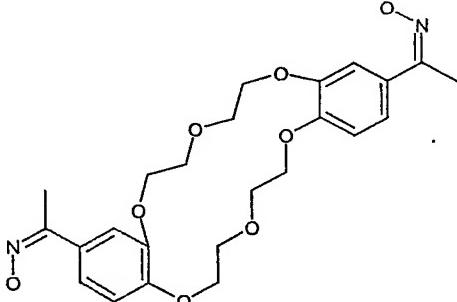
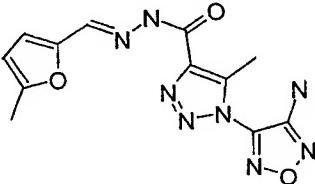
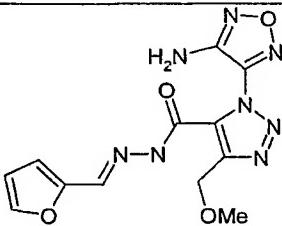
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A1.009 |  | 14.1 |
| A1.010 |  | 14.2 |
| A1.011 |  | 17.1 |
| A1.012 |  | 21.8 |
| A1.013 |  | 25.2 |
| A1.014 |  | 33.0 |
| A1.015 |  | 80.6 |

Table 2:

| Compound ID. | Structure | IC50 _{APN} [μM] |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| A2.001 |  | 2.2 |
| A2.002 |  | 8.6 |
| A2.003 |  | 10.9 |
| A2.004 |  | 12.5 |

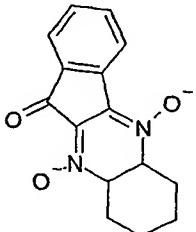
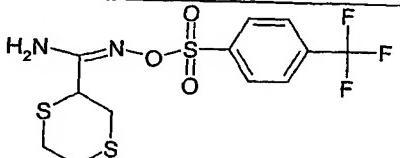
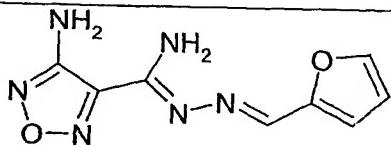
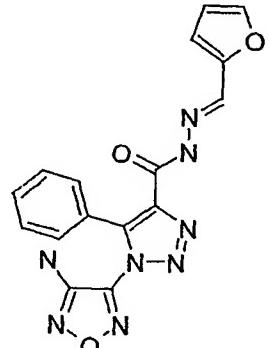
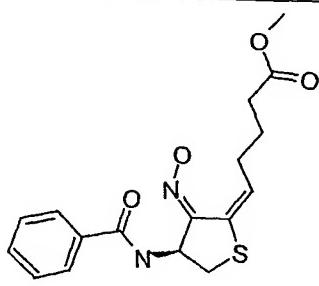
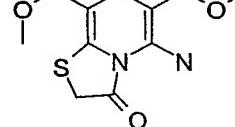
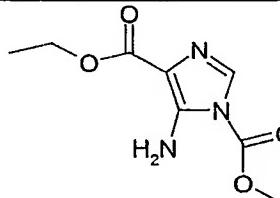
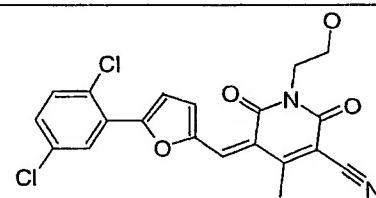
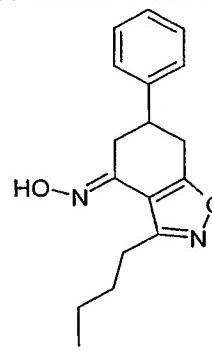
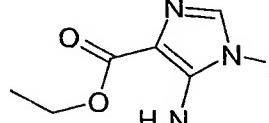
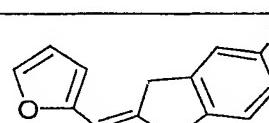
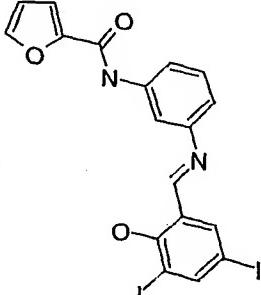
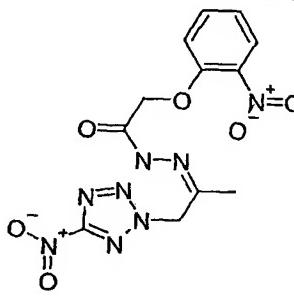
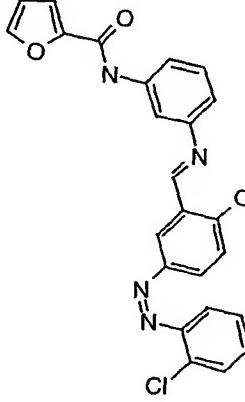
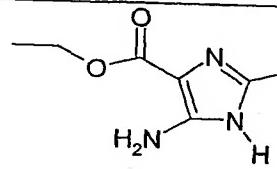
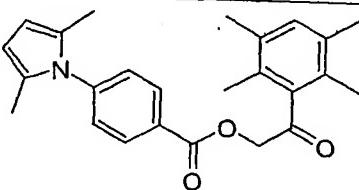
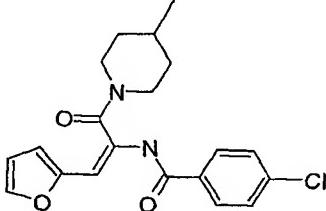
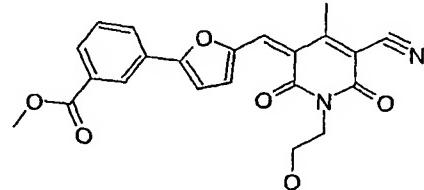
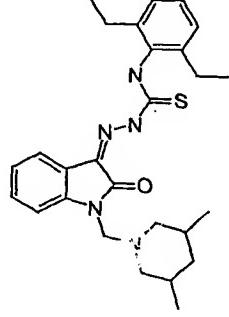
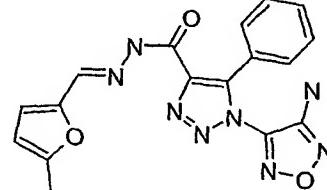
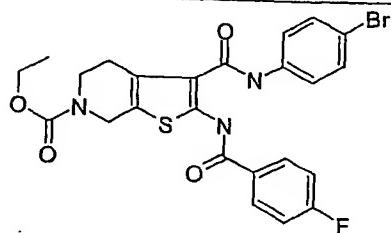
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A2.005 |  | 13.7 |
| A2.006 |  | 13.4 |
| A2.007 |  | 14.6 |
| A2.008 |  | 46.6 |
| A2.010 |  | 93.6 |

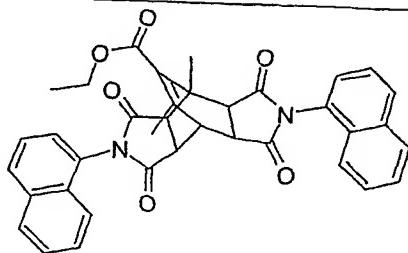
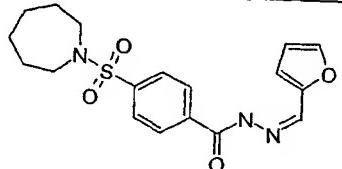
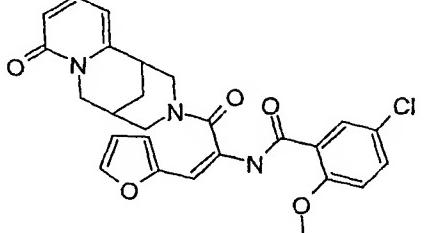
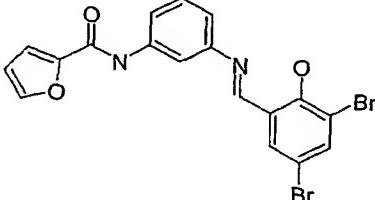
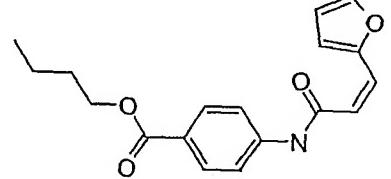
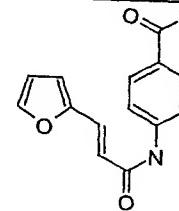
Table 3:

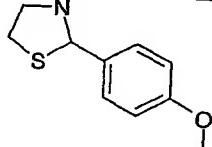
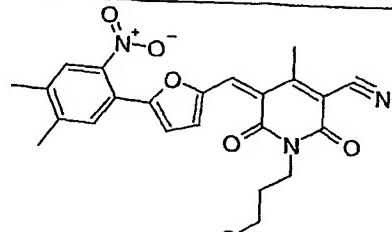
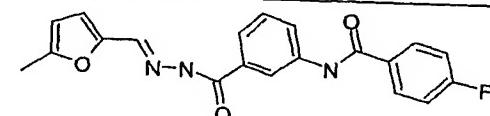
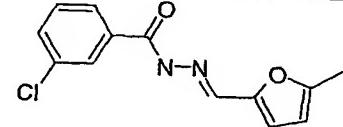
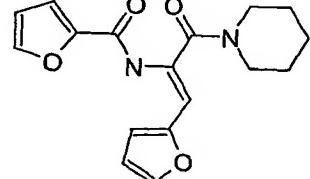
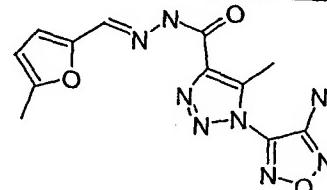
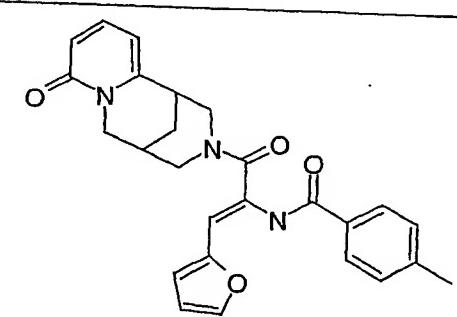
| Compound ID. | Structure | IC50 _{APN} [μM] |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| A3.001 |  | “ very high active” |
| A3.002 |  | 0.9* |
| A3.003 |  | 1.2* |
| A3.006 |  | 2.2* |
| A3.007 |  | 2.6* |
| A3.008 |  | 2.6* |

| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| A3.009 |  | 3.0 |
| A3.010 |  | 3.4 |
| A3.011 |  | 3.6 |
| A3.012 |  | 4.3 |
| A3.014 |  | 4.5 |

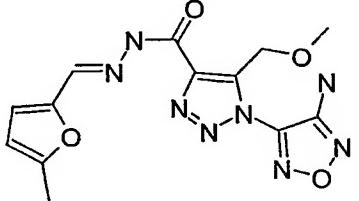
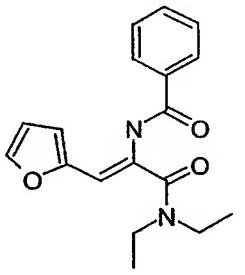
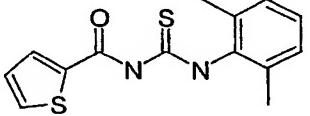
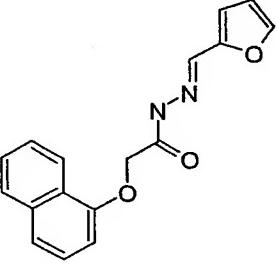
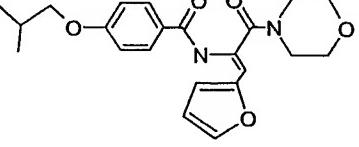
| | | |
|--------|--|-----|
| A3.015 | | 4.7 |
| A3.016 | | 4.8 |
| A3.017 | | 4.9 |
| A3.018 | | 5.0 |
| A3.019 | | 5.2 |

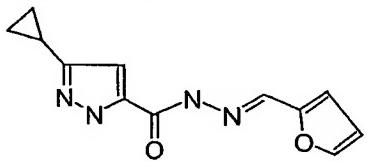
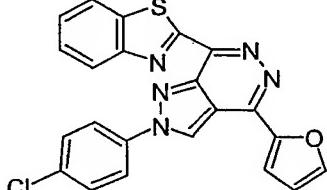
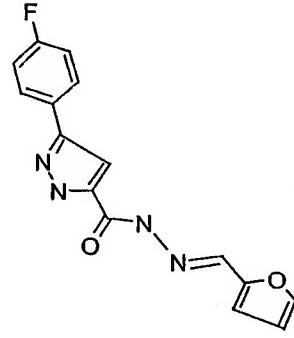
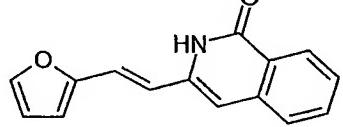
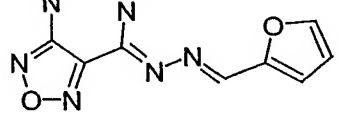
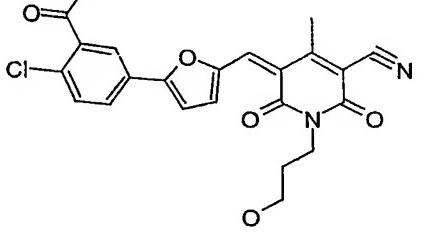
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| A3.020 |  | 5.4 |
| A3.022 |  | 6.2 |
| A3.023 |  | 6.3 |
| A3.024 |  | 6.6 |
| A3.025 |  | 6.9 |
| A3.026 |  | 7.3 |

| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| A3.027 |  | 7.4 |
| A3.029 |  | 8.0 |
| A3.030 |  | 8.1 |
| A3.031 |  | 8.2 |
| A3.032 |  | 8.3 |
| A3.033 |  | 8.4 |

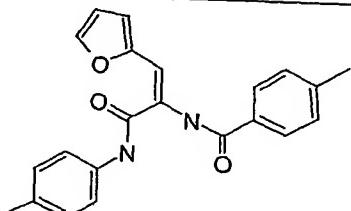
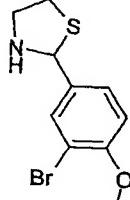
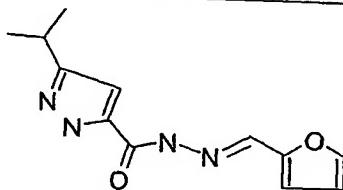
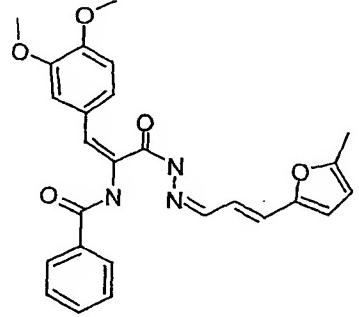
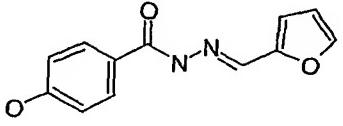
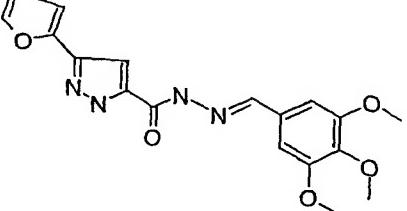
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A3.035 |  | 9.5 |
| A3.037 |  | 9.7 |
| A3.038 |  | 9.8 |
| A3.039 |  | 10.5 |
| A3.040 |  | 10.6 |
| A3.041 |  | 10.9 |
| A3.042 |  | 11.0 |

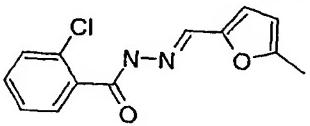
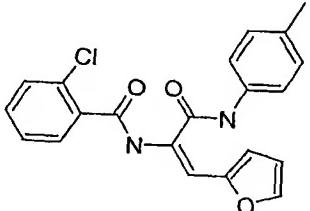
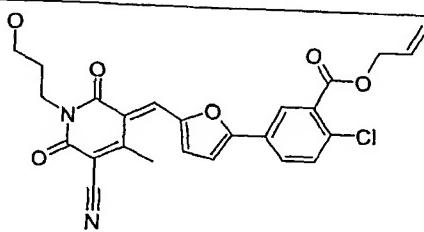
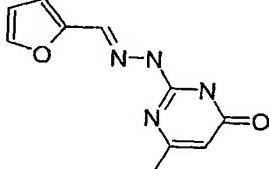
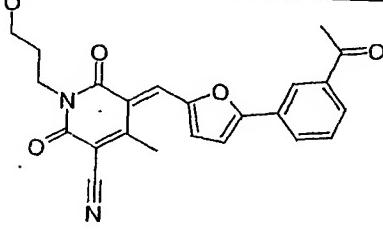
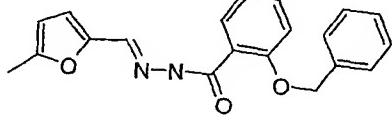
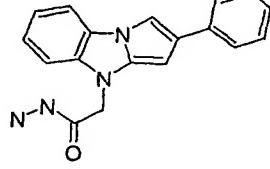
| | | |
|--------|--|------|
| A3.043 | | 11.0 |
| A3.045 | | 11.1 |
| A3.046 | | 11.7 |
| A3.047 | | 11.8 |
| A3.048 | | 11.8 |
| A3.050 | | 12.0 |
| A3.051 | | 12.2 |

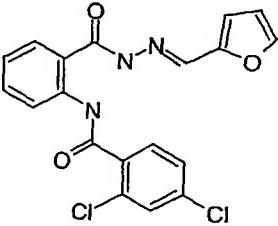
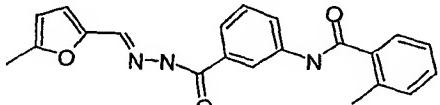
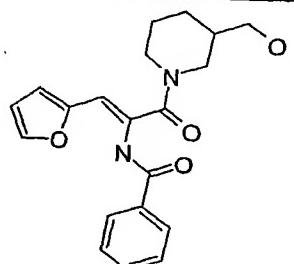
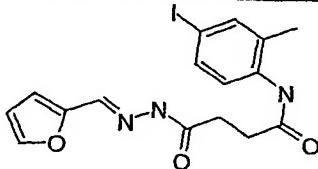
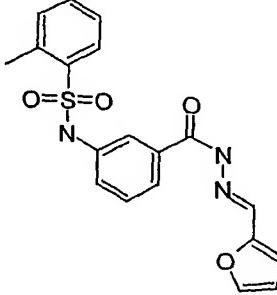
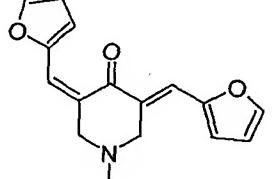
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A3.052 |  | 12.3 |
| A3.053 |  | 12.5 |
| A3.054 |  | 12.8 |
| A3.055 |  | 12.9 |
| A3.056 |  | 12.9 |
| A3.057 |  | 13.1 |

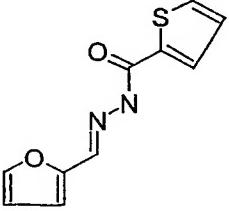
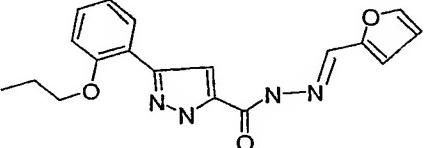
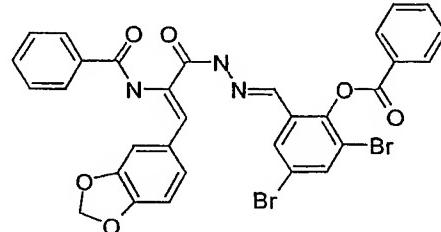
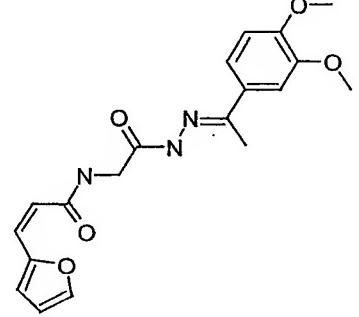
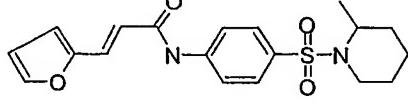
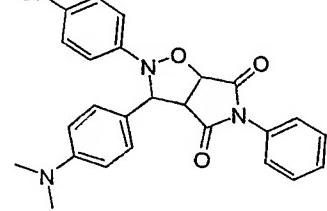
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A3.064 |  | 14.3 |
| A3.065 |  | 14.3 |
| A3.066 |  | 14.4 |
| A3.067 |  | 14.6 |
| A3.068 |  | 14.6 |
| A3.069 |  | 15.2 |

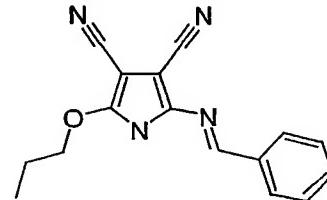
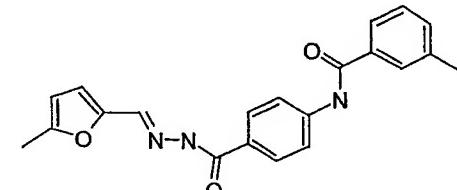
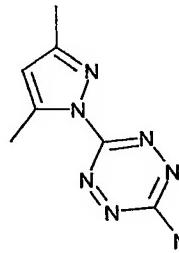
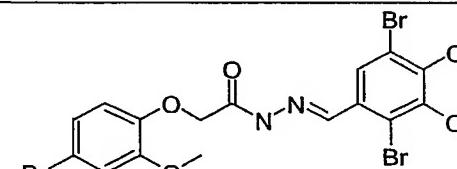
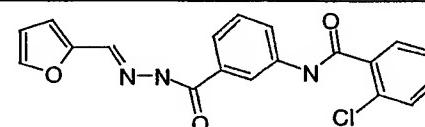
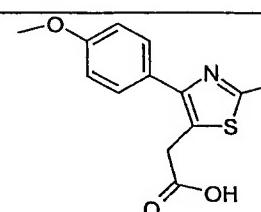
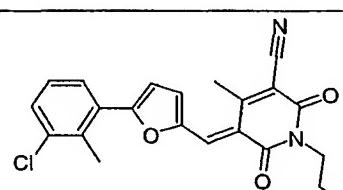
| | | |
|--------|--|------|
| A3.070 | | 15.2 |
| A3.071 | | 15.6 |
| A3.072 | | 15.6 |
| A3.073 | | 15.6 |
| A3.074 | | 16.0 |
| A3.075 | | 16.0 |
| A3.076 | | 16.0 |

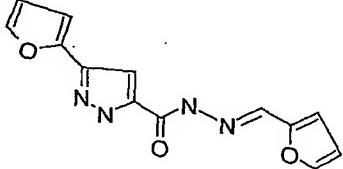
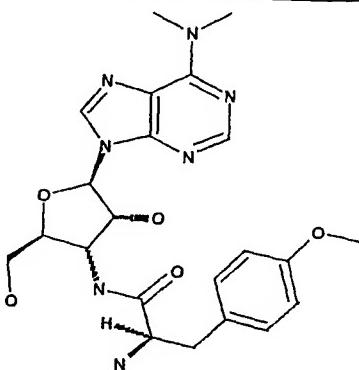
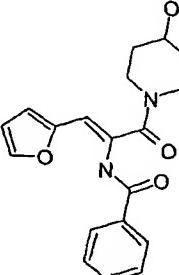
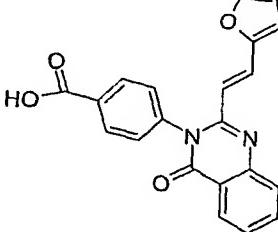
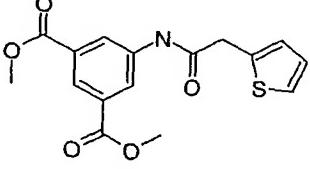
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A3.077 |  | 16.4 |
| A3.078 |  | 16.4 |
| A3.080 |  | 16.6 |
| A3.081 |  | 16.7 |
| A3.082 |  | 16.8 |
| A3.083 |  | 17.0 |

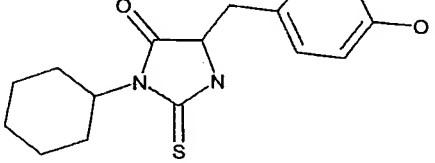
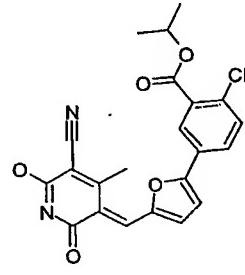
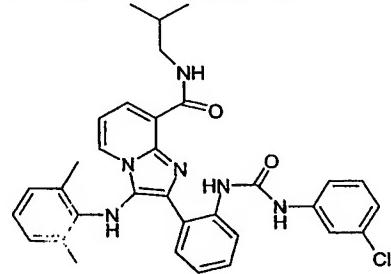
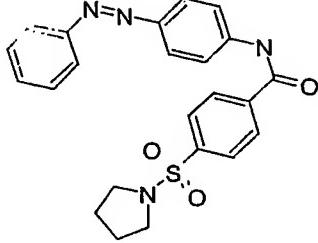
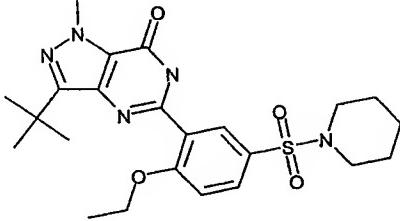
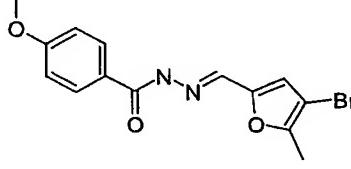
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A3.084 |  | 17.7 |
| A3.086 |  | 17.9 |
| A3.087 |  | 18.1 |
| A3.088 |  | 18.2 |
| A3.089 |  | 18.2 |
| A3.090 |  | 18.4 |
| A3.091 |  | 18.7 |

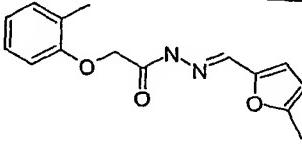
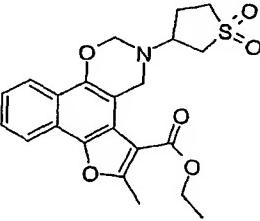
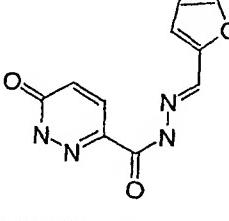
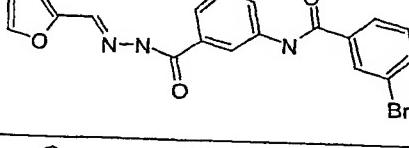
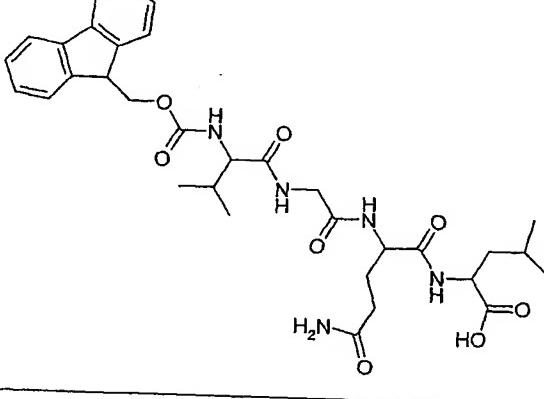
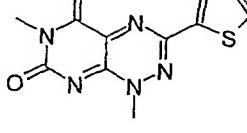
| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A3.092 |  | 18.7 |
| A3.093 |  | 18.9 |
| A3.094 |  | 19.0 |
| A3.095 |  | 9.5 |
| A3.097 |  | 19.2 |
| A3.098 |  | 19.2 |

| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A3.099 |  | 19.4 |
| A3.100 |  | 19.5 |
| A3.101 |  | 19.8 |
| A3.102 |  | 19.9 |
| A3.103 |  | 19.9 |
| A3.104 |  | 20.0 |

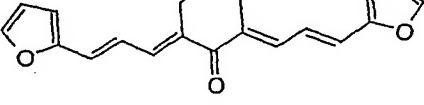
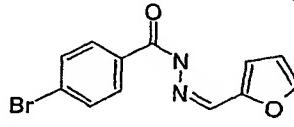
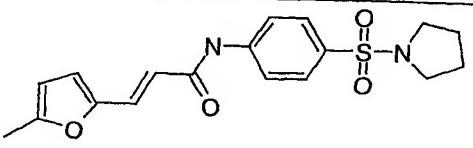
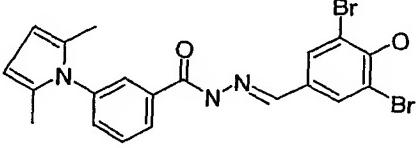
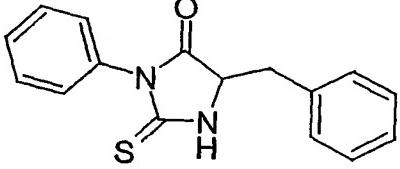
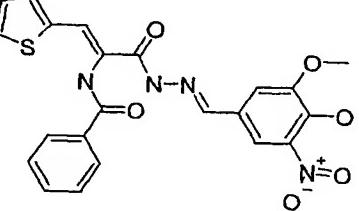
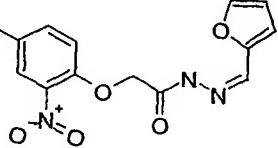
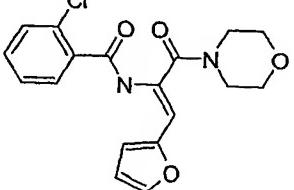
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A3.105 |  | 20.0 |
| A3.106 |  | 20.2 |
| A3.107 |  | 20.3 |
| A3.109 |  | 20.5 |
| A3.110 |  | 20.6 |
| A3.111 |  | 20.8 |
| A3.112 |  | 20.8 |

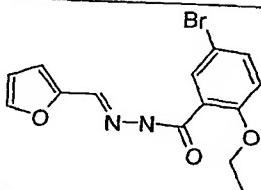
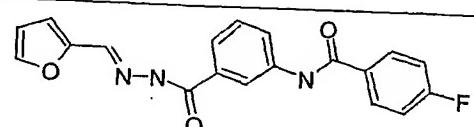
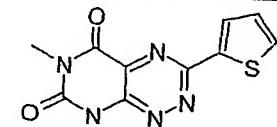
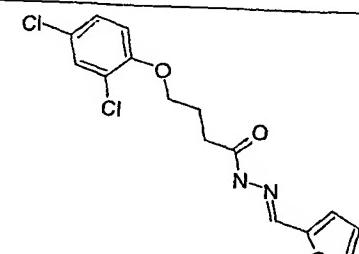
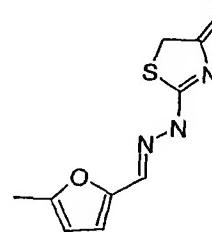
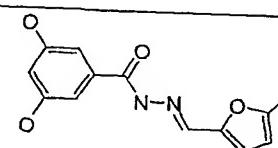
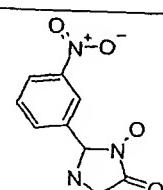
| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A3.113 |  | 20.9 |
| A3.114 |  | 20.9 |
| A3.115 |  | 21.1 |
| A3.116 |  | 21.2 |
| A3.117 |  | 21.2 |

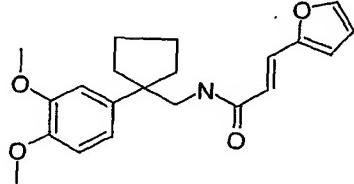
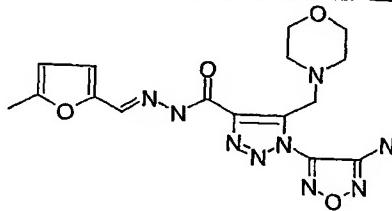
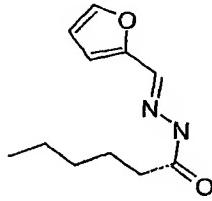
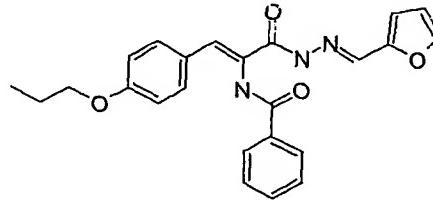
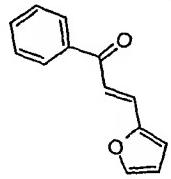
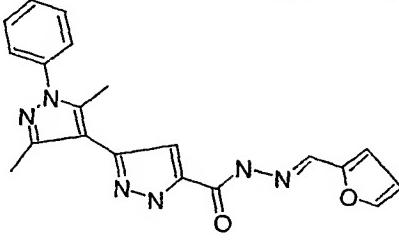
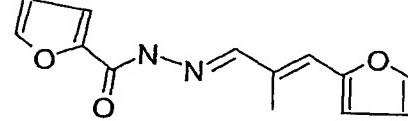
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A3.118 |  | 21.3 |
| A3.120 |  | 21.4 |
| A3.121 |  | 21.6 |
| A3.122 |  | 21.6 |
| A3.124 |  | 21.8 |
| A3.125 |  | 21.8 |

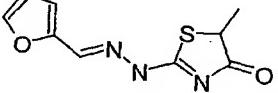
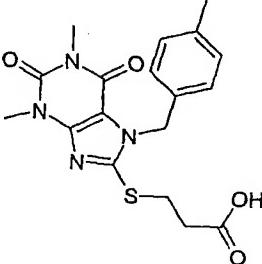
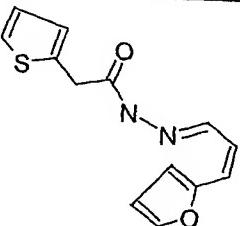
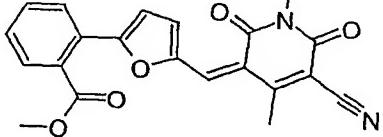
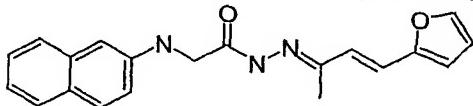
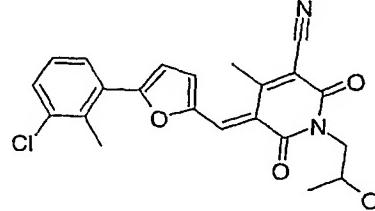
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A3.128 |  | 22.2 |
| A3.129 |  | 22.3 |
| A3.130 |  | 22.4 |
| A3.131 |  | 22.4 |
| A3.132 |  | 22.5 |
| A3.133 |  | 25.0 |

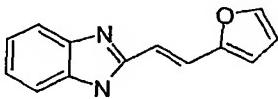
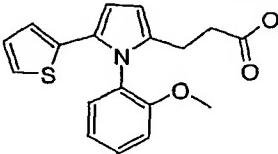
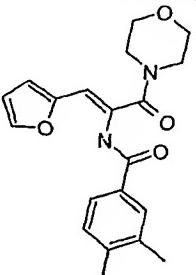
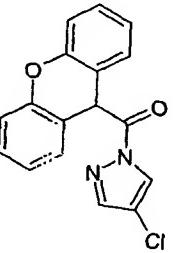
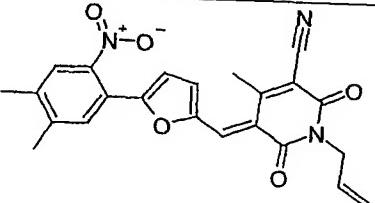
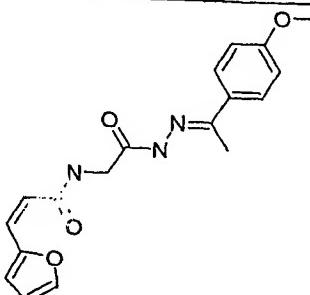
| | | |
|--------|--|-------|
| A3.140 | | 23.4 |
| A3.141 | | 23.4 |
| A3.142 | | 23.4 |
| A3.143 | | 23.6 |
| A3.144 | | 23.7 |
| A3.145 | | 23.7* |
| A3.146 | | 23.8 |

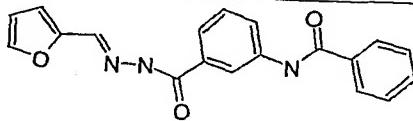
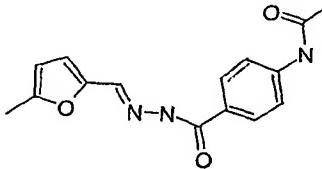
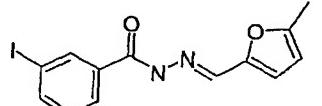
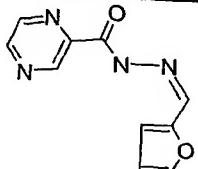
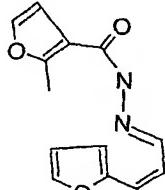
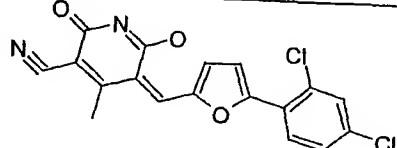
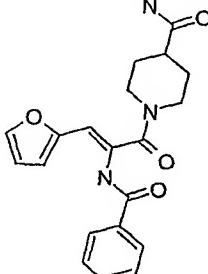
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A3.147 |  | 24.4 |
| A3.148 |  | 24.5 |
| A3.149 |  | 24.8 |
| A3.150 |  | 24.9 |
| A3.151 |  | 26.1 |
| A3.152 |  | 25.1 |
| A3.153 |  | 25.1 |
| A3.154 |  | 25.5 |

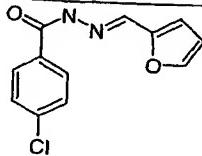
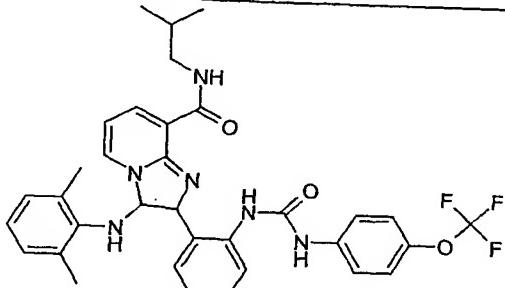
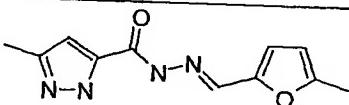
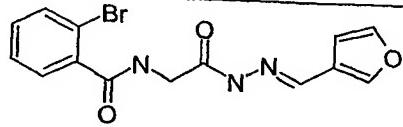
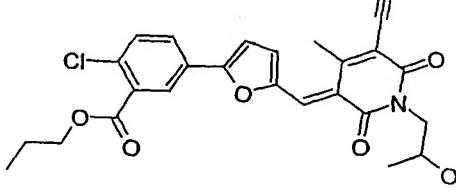
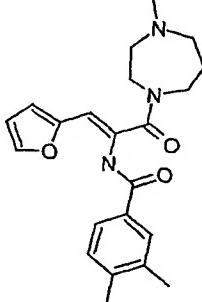
| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A3.155 |  | 25.8 |
| A3.156 |  | 25.9 |
| A3.157 |  | 26.1 |
| A3.158 |  | 26.3 |
| A3.159 |  | 22.6 |
| A3.160 |  | 26.4 |
| A3.161 |  | 26.4 |

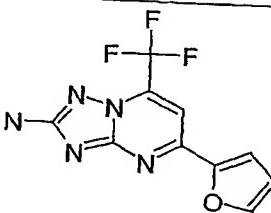
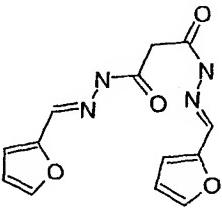
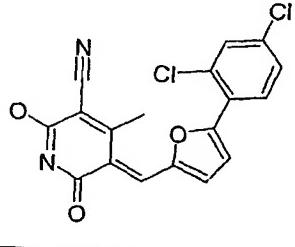
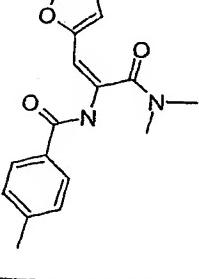
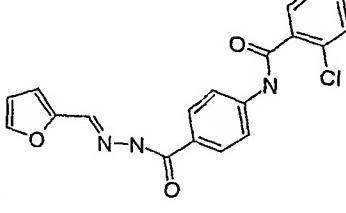
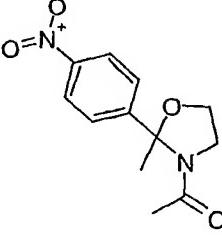
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A3.162 |  | 26.6 |
| A3.163 |  | 26.7 |
| A3.164 |  | 26.7 |
| A3.165 |  | 27.3 |
| A3.166 |  | 27.3 |
| A3.167 |  | 27.4 |
| A3.168 |  | 27.5 |

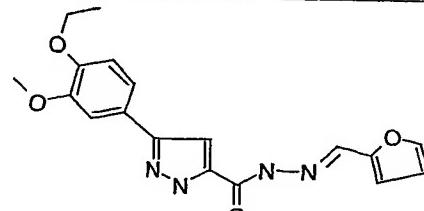
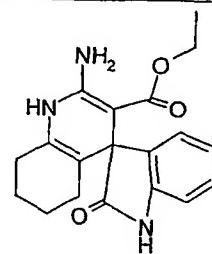
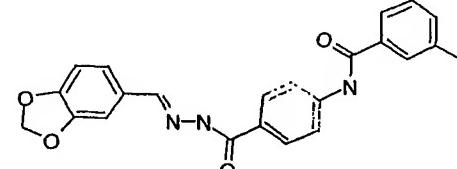
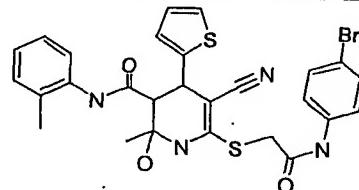
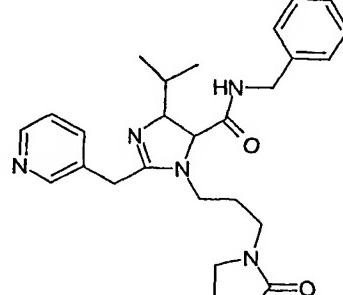
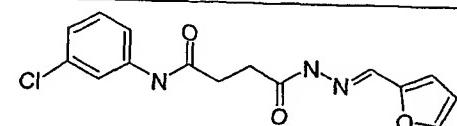
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A3.169 |  | 27.7 |
| A3.170 |  | 28.0 |
| A3.171 |  | 28.0 |
| A3.172 |  | 28.1 |
| A3.173 |  | 28.5 |
| A3.174 |  | 28.6 |
| A3.175 |  | 28.6 |

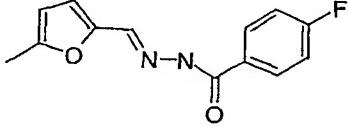
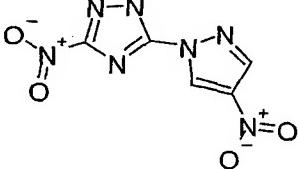
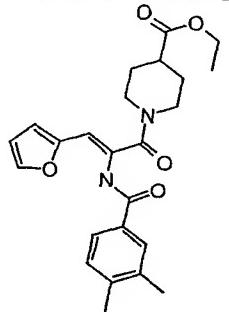
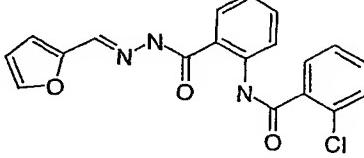
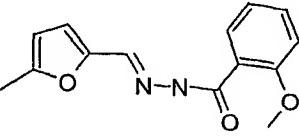
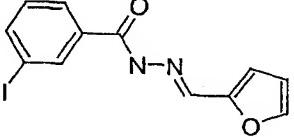
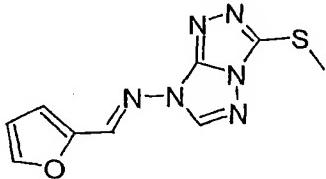
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A3.176 |  | 28.7 |
| A3.177 |  | 28.7 |
| A3.178 |  | 28.8 |
| A3.179 |  | 29.1 |
| A3.180 |  | 29.3 |
| A3.181 |  | 29.4 |

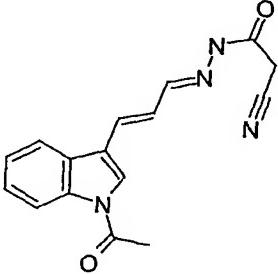
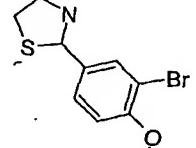
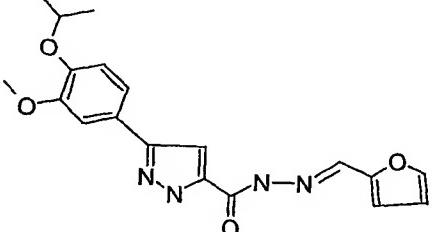
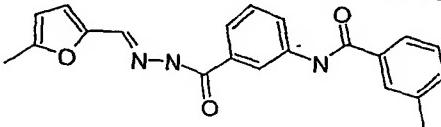
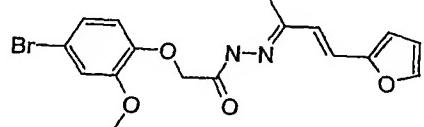
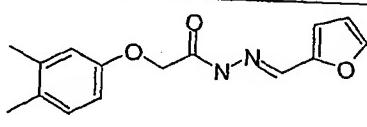
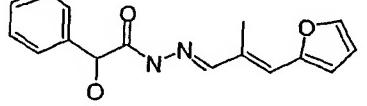
| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A3.182 |  | 29.5 |
| A3.183 |  | 29.7 |
| A3.184 |  | 30.0 |
| A3.185 |  | 30.1 |
| A3.186 |  | 30.1 |
| A3.187 |  | 30.3 |
| A3.188 |  | 30.5 |

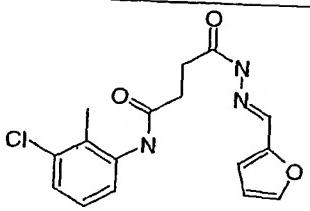
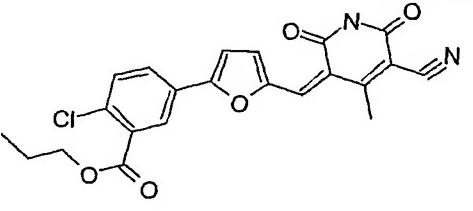
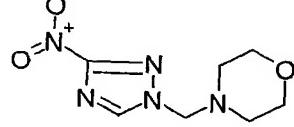
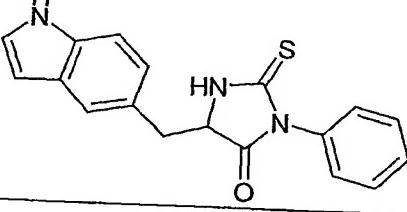
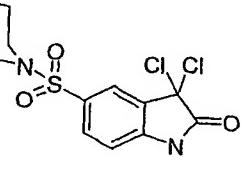
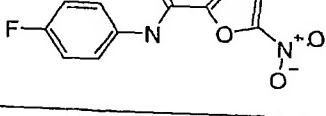
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A3.189 |  | 30.8 |
| A3.190 |  | 31.1 |
| A3.191 |  | 31.8 |
| A3.192 |  | 31.9 |
| A3.193 |  | 32.0 |
| A3.194 |  | 32.1 |

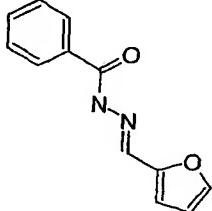
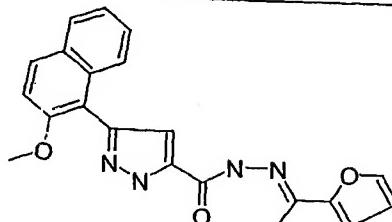
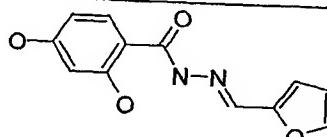
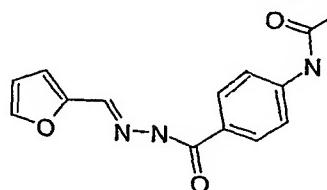
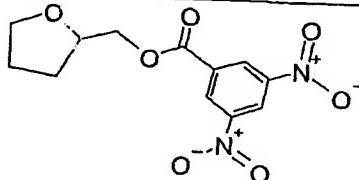
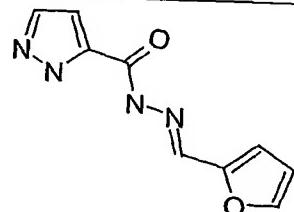
| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A3.195 |  | 32.1 |
| A3.196 |  | 32.4 |
| A3.197 |  | 32.4 |
| A3.198 |  | 32.5 |
| A3.199 |  | 32.5 |
| A3.200 |  | 32.8 |

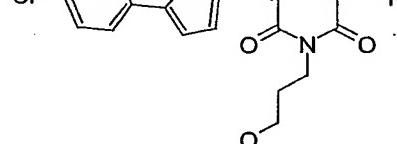
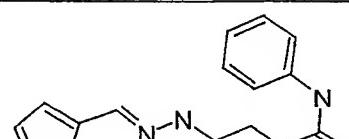
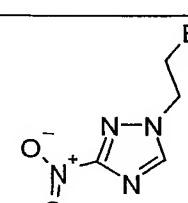
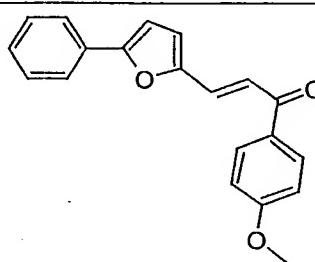
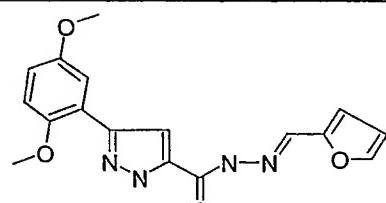
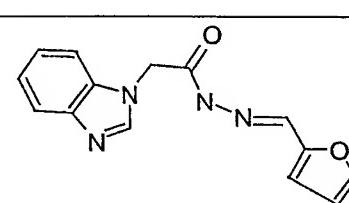
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A3.201 |  | 33.4 |
| A3.202 |  | 33.6 |
| A3.203 |  | 33.8* |
| A3.204 |  | 33.9 |
| A3.205 |  | 34.0 |
| A3.206 |  | 34.0 |

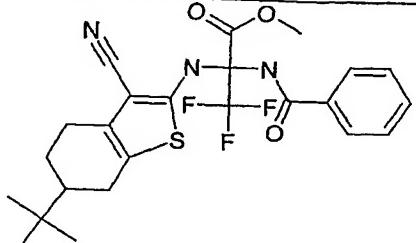
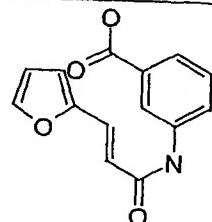
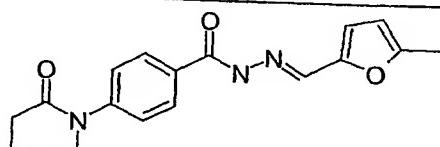
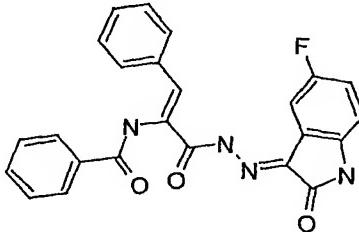
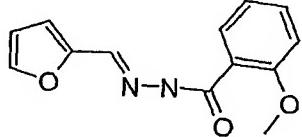
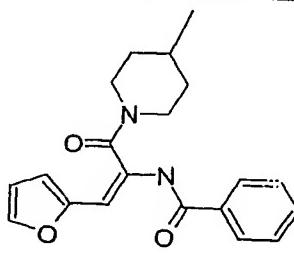
| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A3.207 |  | 34.4 |
| A3.208 |  | 34.5 |
| A3.209 |  | 34.5 |
| A3.210 |  | 34.7 |
| A3.211 |  | 34.7 |
| A3.212 |  | 34.7 |
| A3.213 |  | 34.7 |

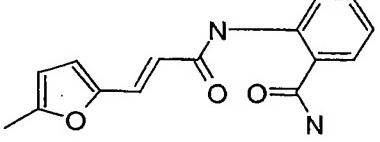
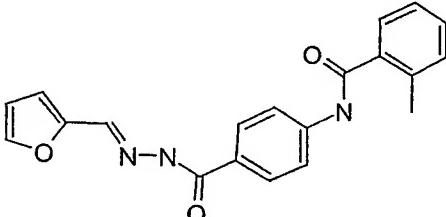
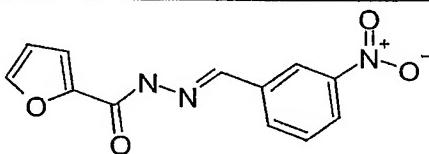
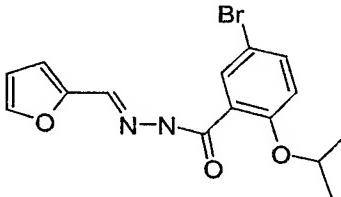
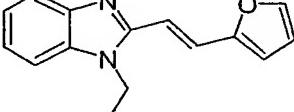
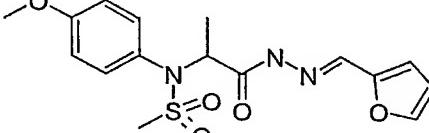
| | | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A3.214 |  | 35.5 |
| A3.215 |  | 35.7 |
| A3.216a |  | 36.1 |
| A3.216b |  | 36.2 |
| A3.217 |  | 36.3 |
| A3.218 |  | 36.3 |
| A3.219 |  | 36.3 |

| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A3.220 |  | 36.6 |
| A3.221 |  | 36.8 |
| A3.222 |  | 36.8 |
| A3.223 |  | 36.9 |
| A3.224 |  | 37.2 |
| A3.225 |  | 37.3 |
| A3.226 |  | 37.4 |

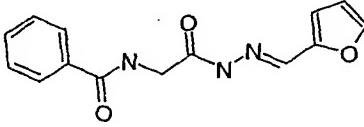
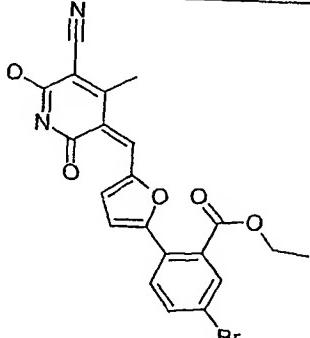
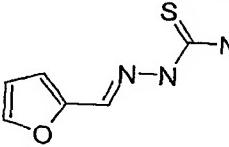
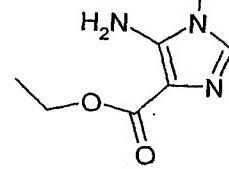
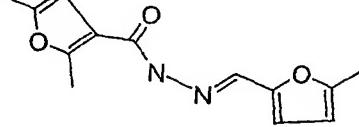
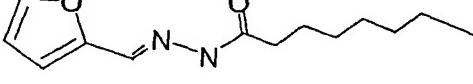
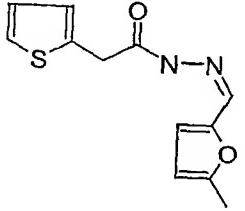
| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A3.227 |  | 37.7 |
| A3.228 |  | 38.2 |
| A3.229 |  | 38.3 |
| A3.230 |  | 38.4 |
| A3.231 |  | 39.3 |
| A3.232 |  | 40.3 |

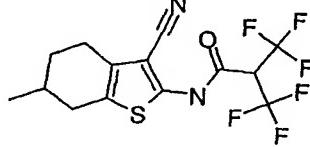
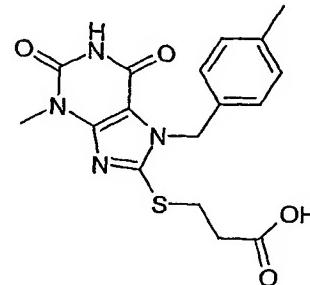
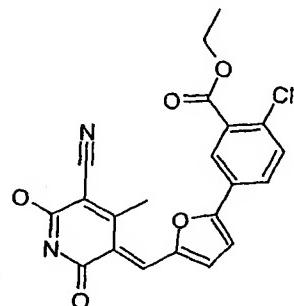
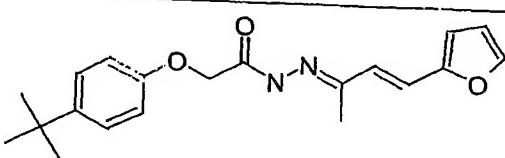
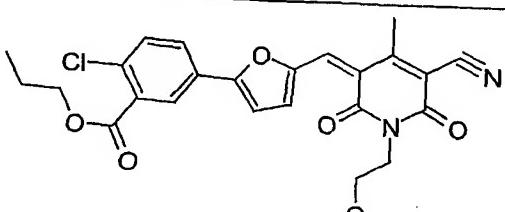
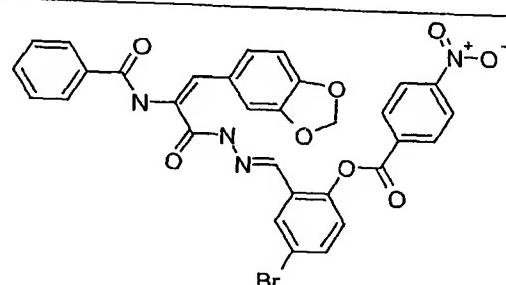
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A3.233 |  | 41.0 |
| A3.234 |  | 41.1 |
| A3.235 |  | 41.1 |
| A3.236 |  | 41.2 |
| A3.237 |  | 43.2 |
| A3.238 |  | 43.3 |

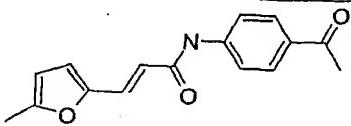
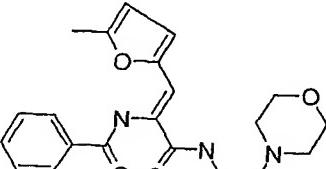
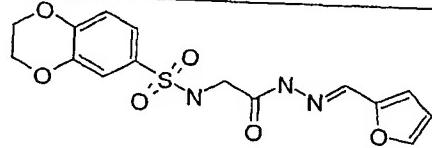
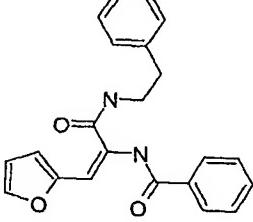
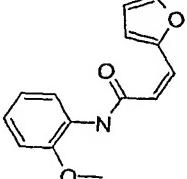
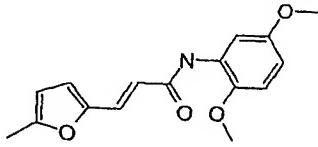
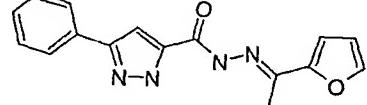
| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A3.239 |  | 43.6 |
| A3.240 |  | 44.2 |
| A3.241 |  | 44.2 |
| A3.242 |  | 44.2 |
| A3.243 |  | 44.7 |
| A3.244 |  | 45.0 |

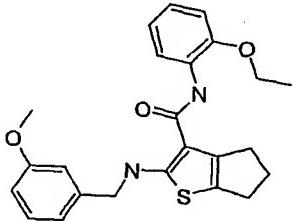
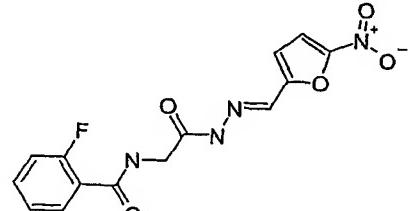
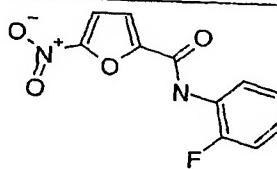
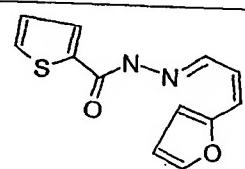
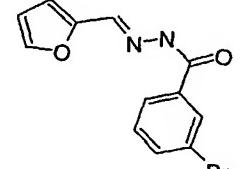
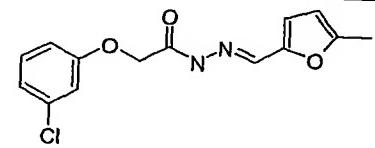
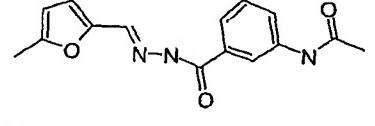
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A3.245 |  | 45.0 |
| A3.246 |  | 45.4 |
| A3.247 |  | 45.4 |
| A3.248 |  | 46.6 |
| A3.249 |  | 46.6 |
| A3.250 |  | 46.6 |
| A3.251 |  | 47.0 |

| | | |
|--------|--|-------|
| A3.252 | | 47.2* |
| A3.253 | | 47.3 |
| A3.254 | | 48.1* |
| A3.255 | | 48.2 |
| A3.256 | | 48.4 |
| A3.257 | | 48.7 |
| A3.258 | | 49.5 |

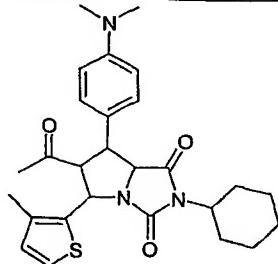
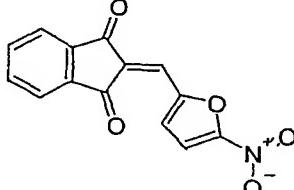
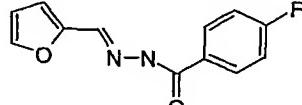
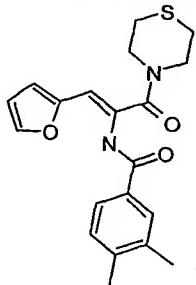
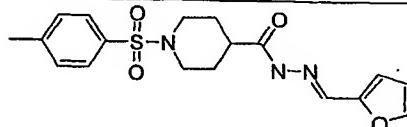
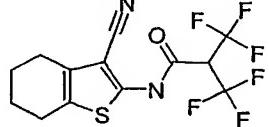
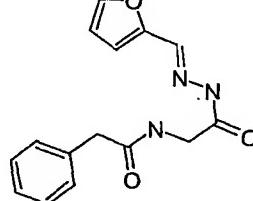
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A3.259 |  | 49.4* |
| A3.260 |  | 49.9 |
| A3.261 |  | 50.0 |
| A3.262 |  | 50.1 |
| A3.263 |  | 50.2 |
| A3.264 |  | 50.3 |
| A3.265 |  | 51.1 |

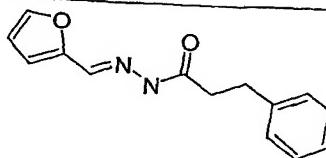
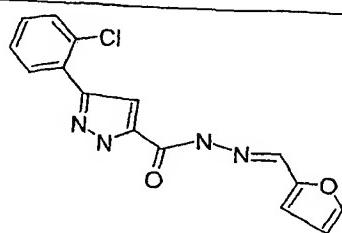
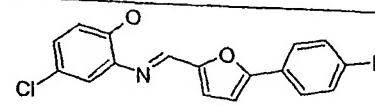
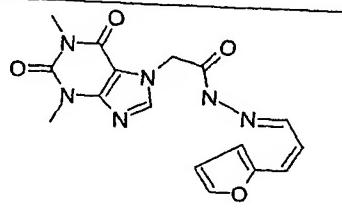
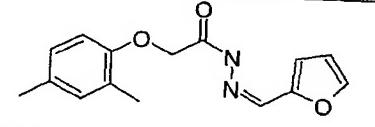
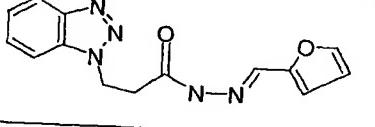
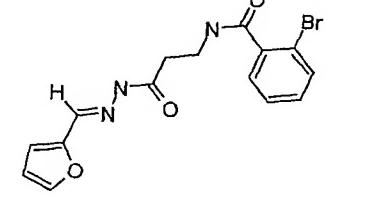
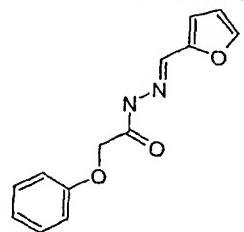
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A3.266 |  | 51.3 |
| A3.267 |  | 53.2* |
| A3.268 |  | 52.1 |
| A3.269 |  | 53.4 |
| A3.270 |  | 54.0 |
| A3.271 |  | 54.2 |

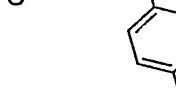
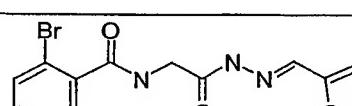
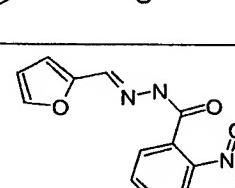
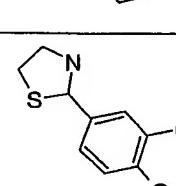
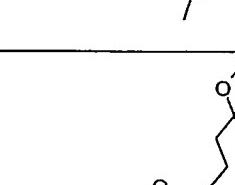
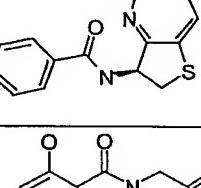
| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A3.272 |  | 54.4 |
| A3.273 |  | 55.0* |
| A3.274 |  | 55.6 |
| A3.275 |  | 55.8 |
| A3.276 |  | 56.4 |
| A3.277 |  | 56.8 |
| A3.278 |  | 58.3 |

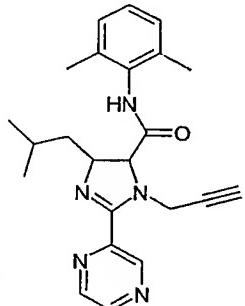
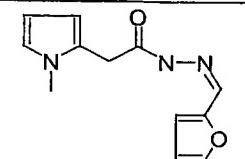
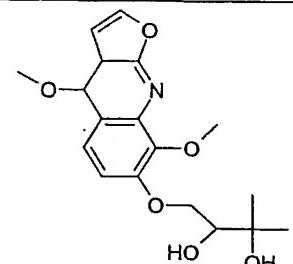
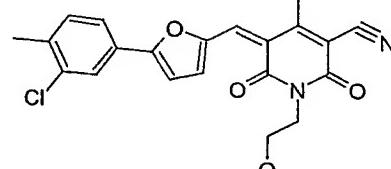
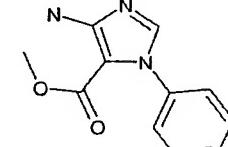
| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A3.279 |  | 58.4 |
| A3.280 |  | 60.0 |
| A3.281 |  | 62.4 |
| A3.282 |  | 62.7 |
| A3.283 |  | 62.7 |
| A3.284 |  | 62.7 |
| A3.285 |  | 63.1* |

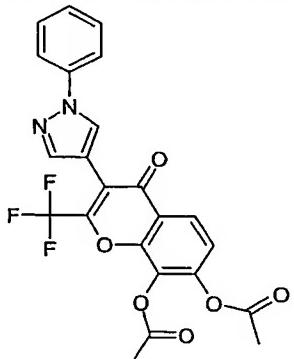
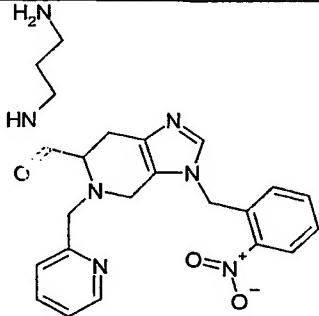
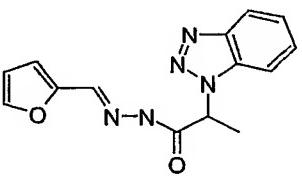
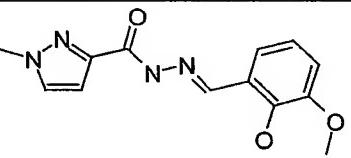
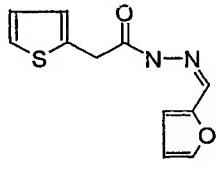
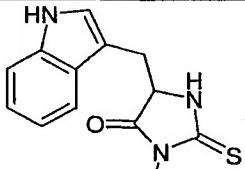
| | | |
|--------|--|-------|
| A3.286 | | 64.2 |
| A3.287 | | 64.5 |
| A3.288 | | 64.9* |
| A3.289 | | 65.1* |
| A3.290 | | 65.8 |
| A3.291 | | 66.0* |
| A3.292 | | 66.6 |
| A3.293 | | 67.1* |

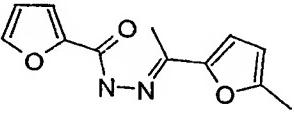
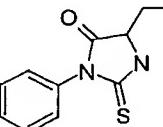
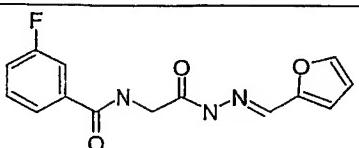
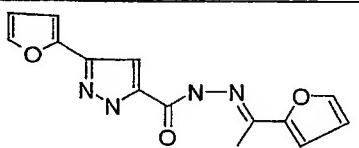
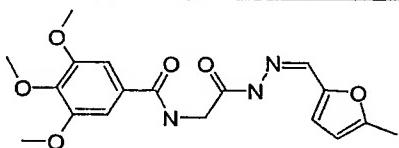
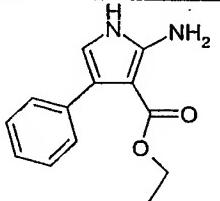
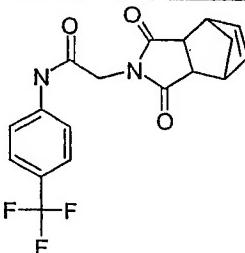
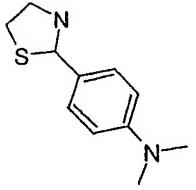
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A3.294 |  | 68.0 |
| A3.295 |  | 68.0 |
| A3.296 |  | 68.9 |
| A3.297 |  | 68.9 |
| A3.298 |  | 69.3 |
| A3.299 |  | 71.4 |
| A3.300 |  | 73.1* |

| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A3.302 |  | 74.7 |
| A3.303 |  | 75.8* |
| A3.305 |  | 77.3 |
| A3.307 |  | 79.8* |
| A3.309 |  | 81.8* |
| A3.310 |  | 82.9 |
| A3.311 |  | 85.8* |
| A3.312 |  | 87.5 |

| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A3.313 |  | 88.3 |
| A3.314 |  | 91.2* |
| A3.315 |  | 92.2 |
| A3.316 |  | 92.1 |
| A3.317 |  | 93.6 |
| A3.318 |  | 98.8* |

| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| A3.319 |  | 102.6* |
| A3.320 |  | 112.8* |
| A3.321 |  | 117.3* |
| A3.322 |  | 125.4 |
| A3.323 |  | 126.2* |
| A3.324 |  | 131.9* |

| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| A3.325 |  | 133.7* |
| A3.326 |  | 138.4 |
| A3.327 |  | 146.5* |
| A3.328 |  | 142.2 |
| A3.329 |  | 143.1 |
| A3.330 |  | 146.5* |

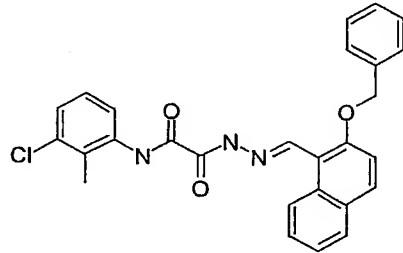
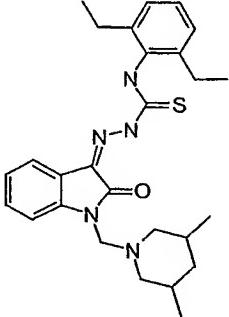
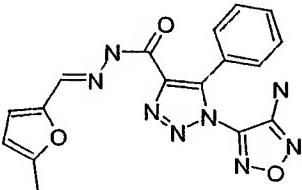
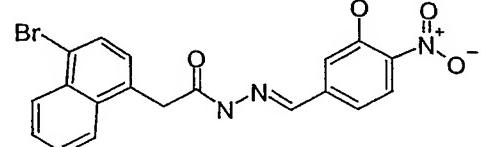
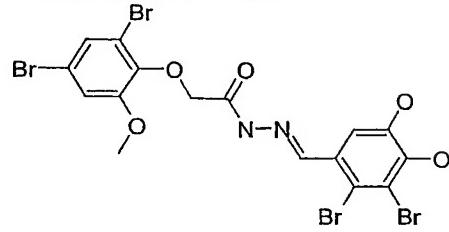
| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| A3.331 |  | 152.4 |
| A3.332 |  | 154.4* |
| A3.333 |  | 155.0* |
| A3.334 |  | 160.7* |
| A3.335 |  | 161.2* |
| A3.336 |  | 168.7* |
| A3.337 |  | 223.0* |
| A3.338 |  | 229.8* |

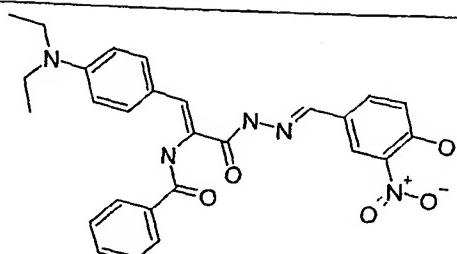
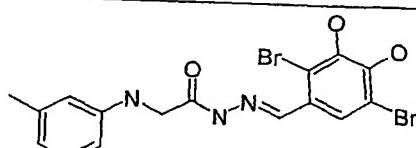
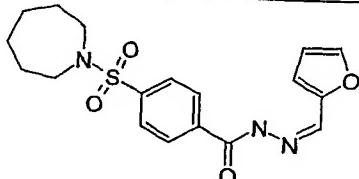
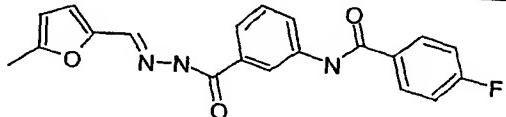
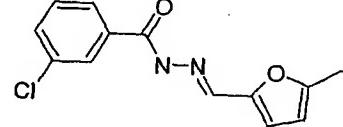
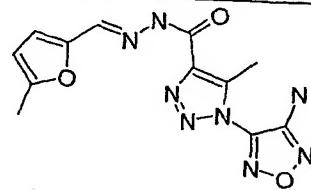
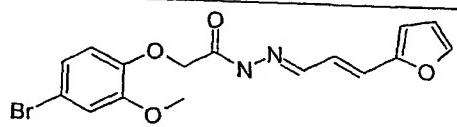
| | | |
|--------|--|--------|
| A3.339 | | 208.5* |
| A3.340 | | 221.8* |
| A3.341 | | 238.4* |
| A3.342 | | 231.1* |
| A3.345 | | 293.0* |
| A3.346 | | 293.8* |

| | | |
|--------|--|--------|
| A3.347 | | 305.2* |
| A3.348 | | 321.1* |
| A3.349 | | 322.8* |
| A3.350 | | 338.9* |
| A3.351 | | 422.4* |
| A3.352 | | 451.4* |

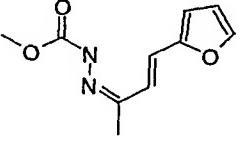
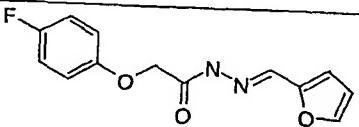
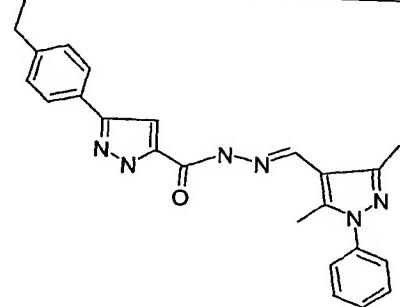
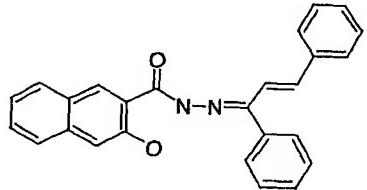
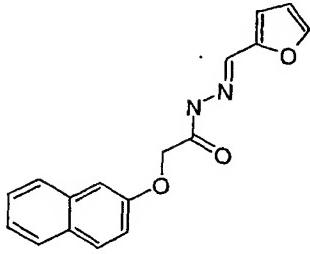
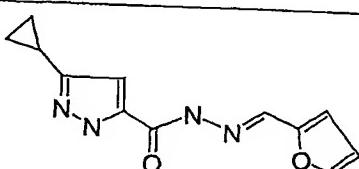
Table 4:

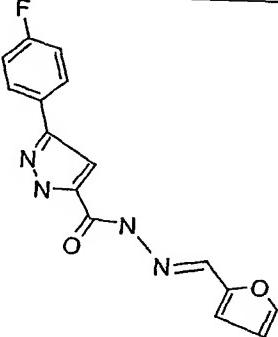
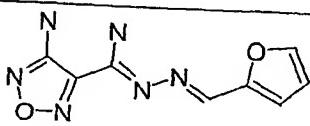
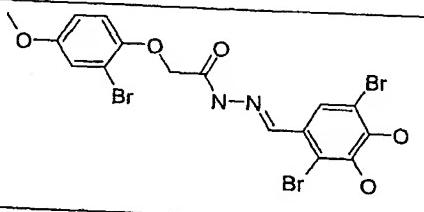
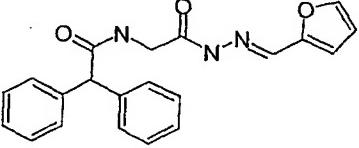
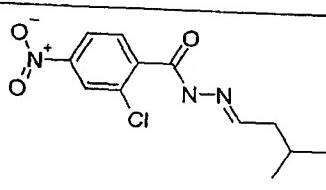
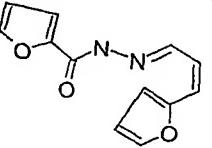
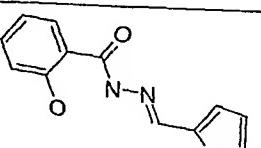
| Compound ID. | Structure | $IC50_{APN}$ [μM] |
|--------------|-----------|--------------------------|
| A4.001 | | 3.4 |
| A4.002 | | 4.8 |
| A4.003 | | 5.0 |
| A4.004 | | 5.1 |
| A4.005 | | 5.8 |

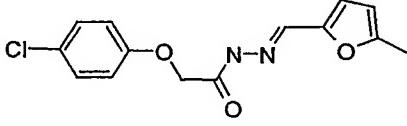
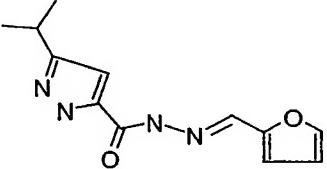
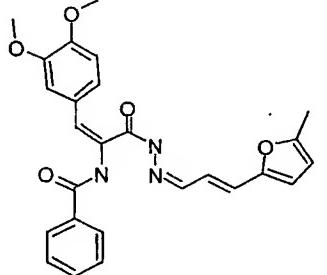
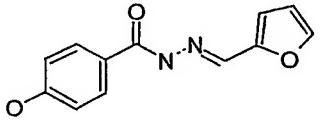
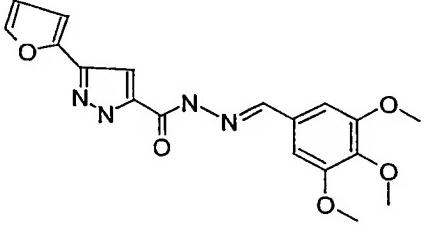
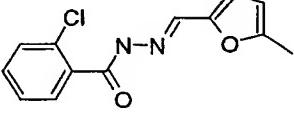
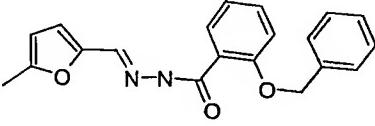
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| A4.006 |  | 6.6 |
| A4.007 |  | 6.7 |
| A4.008 |  | 6.9 |
| A4.009 |  | 7.0 |
| A4.010 |  | 7.2 |

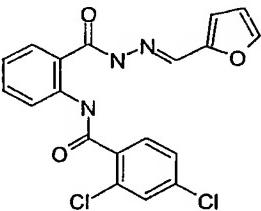
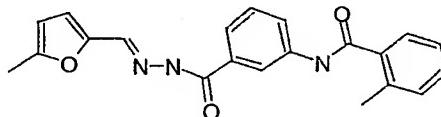
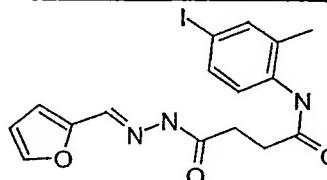
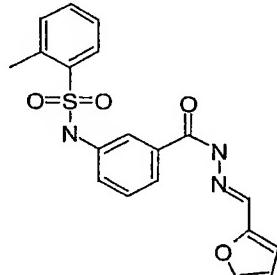
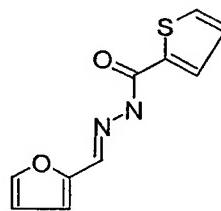
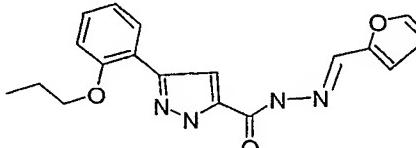
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A4.011 |  | 7.6 |
| A4.012 |  | 7.8 |
| A4.013 |  | 8.0 |
| A4.014 |  | 9.8 |
| A4.015 |  | 10.5 |
| A4.016 |  | 10.9 |
| A4.017 |  | 11.0 |

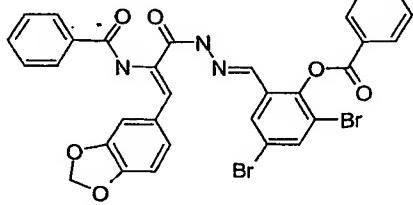
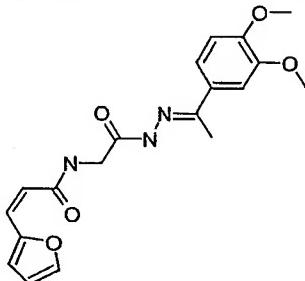
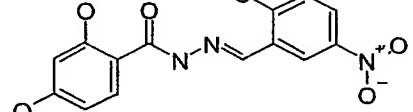
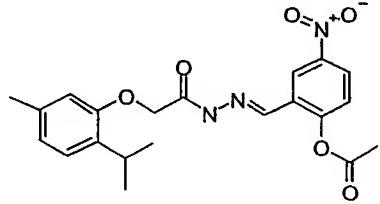
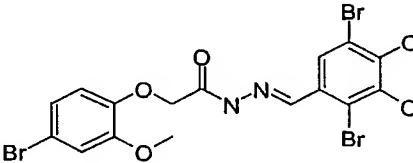
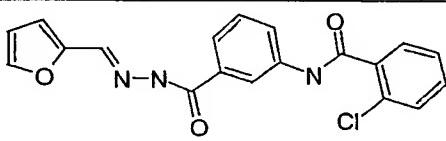
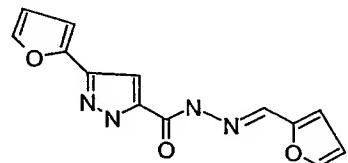
| | | |
|--------|--|------|
| A4.018 | | 11.4 |
| A4.019 | | 12.0 |
| A4.020 | | 12.2 |
| A4.021 | | 12.3 |
| A4.022 | | 12.5 |
| A4.023 | | 12.9 |
| A4.024 | | 13.2 |

| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A4.025 |  | 13.5 |
| A4.026 |  | 13.6 |
| A4.027 |  | 13.6 |
| A4.028 |  | 13.7 |
| A4.029 |  | 13.9 |
| A4.030 |  | 14.3 |

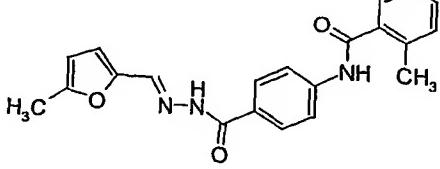
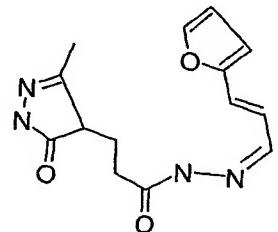
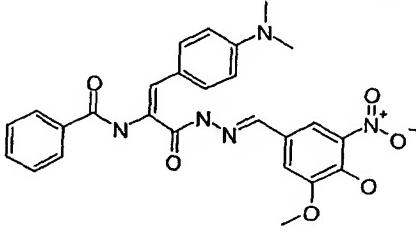
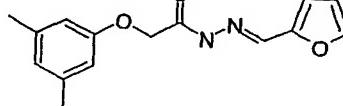
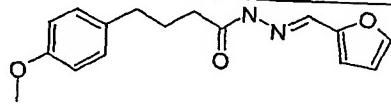
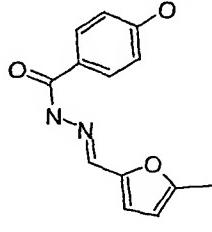
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A4.031 |  | 14.4 |
| A4.032 |  | 14.6 |
| A4.033 |  | 15.0 |
| A4.034 |  | 15.6 |
| A4.035 |  | 15.6 |
| A4.036 |  | 16.0 |
| A4.037 |  | 16.0 |

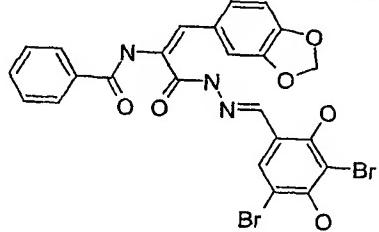
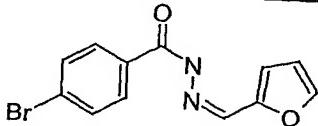
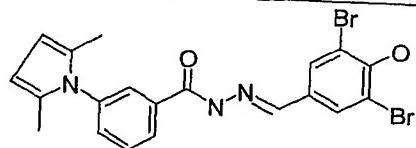
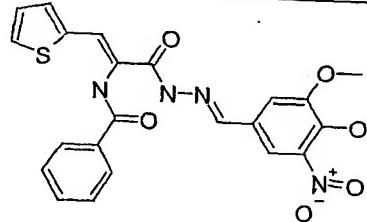
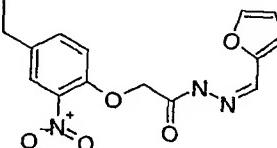
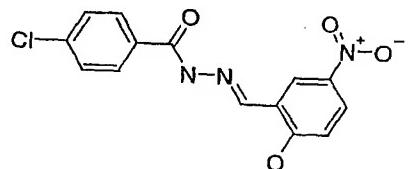
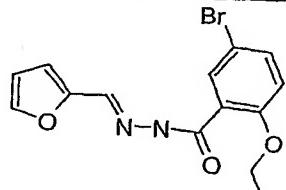
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A4.038 |  | 16.0 |
| A4.040 |  | 16.6 |
| A4.041 |  | 16.7 |
| A4.042 |  | 16.8 |
| A4.043 |  | 17.0 |
| A4.044 |  | 17.7 |
| A4.045 |  | 18.4 |

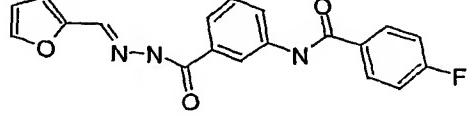
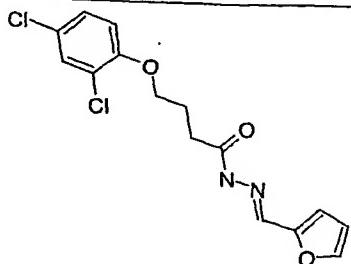
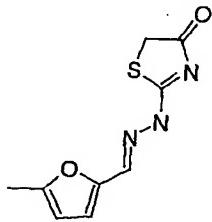
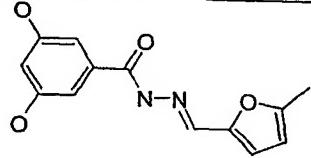
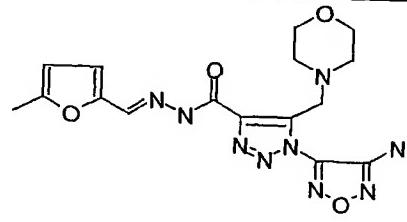
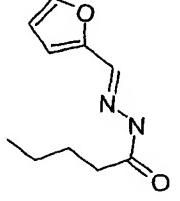
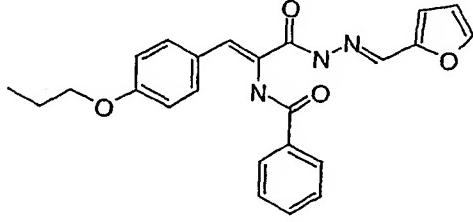
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A4.046 |  | 18.7 |
| A4.047 |  | 18.9 |
| A4.048 |  | 9.5 |
| A4.049 |  | 19.2 |
| A4.050 |  | 19.4 |
| A4.051 |  | 19.5 |

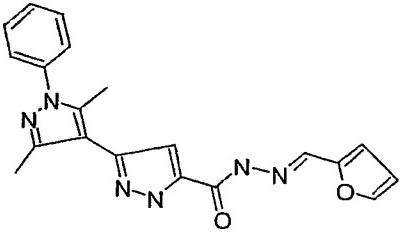
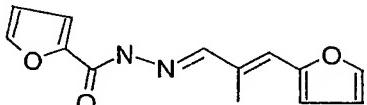
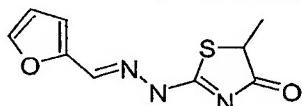
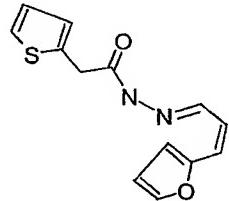
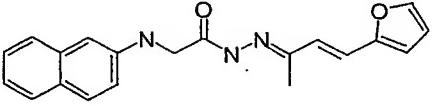
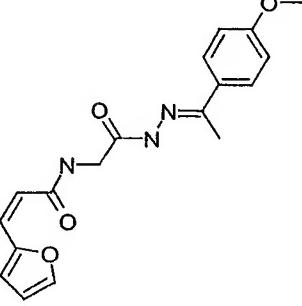
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A4.052 |  | 19.8 |
| A4.053 |  | 19.9 |
| A4.054 |  | 20.2 |
| A4.055 |  | 20.3 |
| A4.056 |  | 20.5 |
| A4.057 |  | 20.6 |
| A4.058 |  | 20.9 |

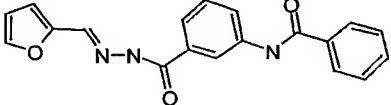
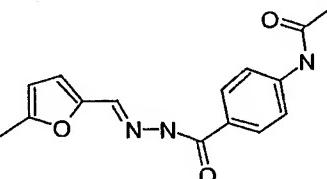
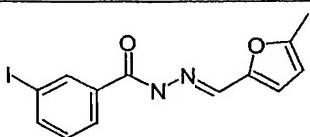
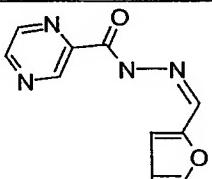
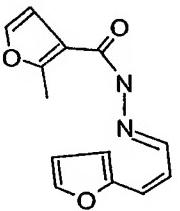
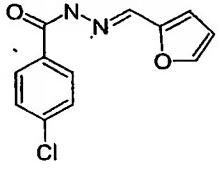
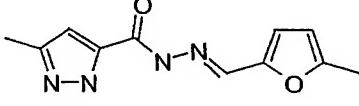
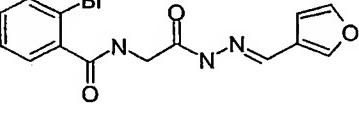
| | | |
|--------|--|------|
| A4.059 | | 21.0 |
| A4.060 | | 21.8 |
| A4.061 | | 22.2 |
| A4.063 | | 22.4 |
| A4.064 | | 22.4 |
| A4.065 | | 22.6 |
| A4.066 | | 22.8 |

| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A4.067 |  | 22.8 |
| A4.068 |  | 23.0 |
| A4.069 |  | 23.0 |
| A4.070 |  | 23.4 |
| A4.071 |  | 23.4 |
| A4.072 |  | 23.4 |

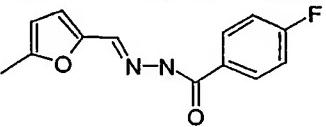
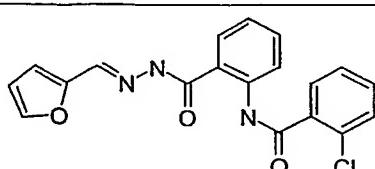
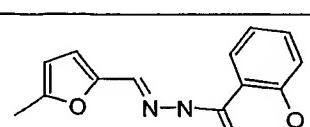
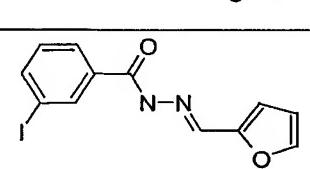
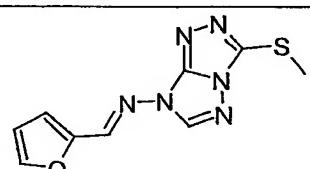
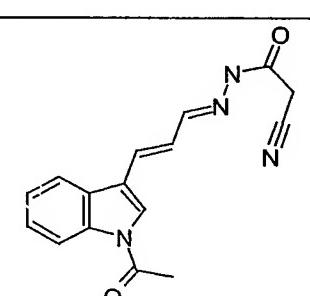
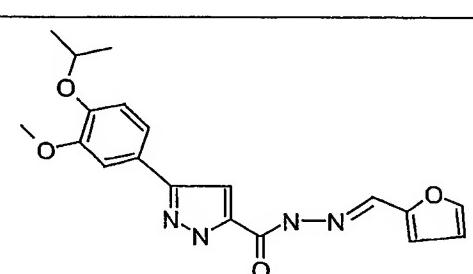
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A4.073 |  | 23.6 |
| A4.074 |  | 24.5 |
| A4.075 |  | 24.9 |
| A4.076 |  | 25.1 |
| A4.077 |  | 25.1 |
| A4.078 |  | 25.7 |
| A4.079 |  | 25.8 |

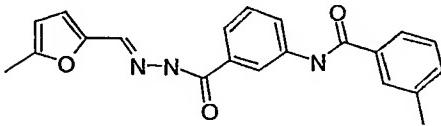
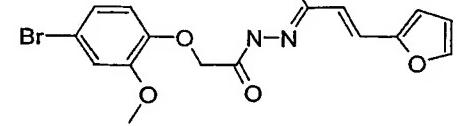
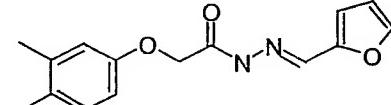
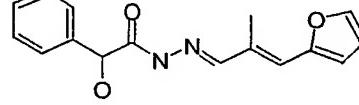
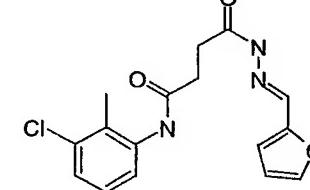
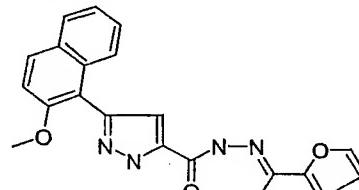
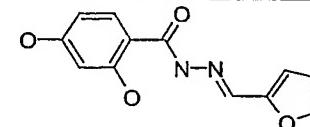
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A4.080 |  | 25.9 |
| A4.081 |  | 26.3 |
| A4.082 |  | 26.4 |
| A4.083 |  | 26.4 |
| A4.084 |  | 26.7 |
| A4.085 |  | 26.7 |
| A4.086 |  | 27.3 |

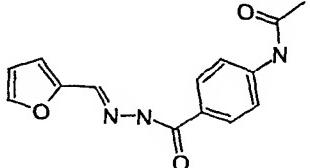
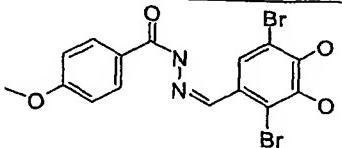
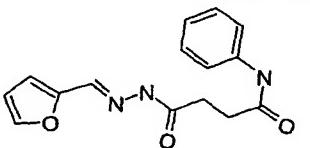
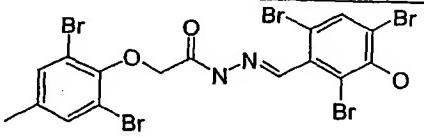
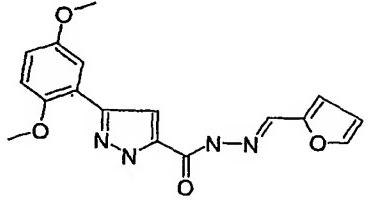
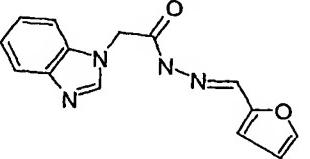
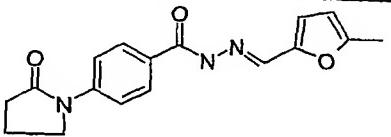
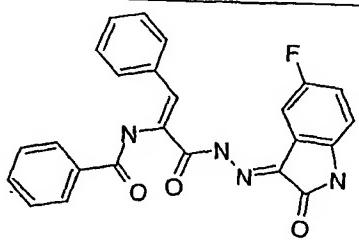
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A4.087 |  | 27.4 |
| A4.088 |  | 27.5 |
| A4.089 |  | 27.7 |
| A4.090 |  | 28.0 |
| A4.091 |  | 28.5 |
| A4.092 |  | 28.6 |
| A4.093 |  | 29.4 |

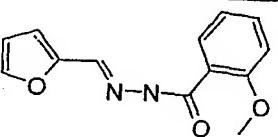
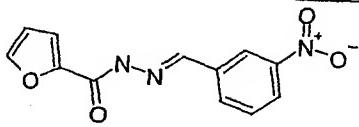
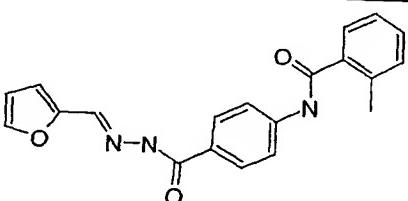
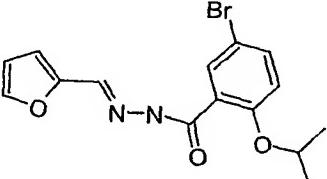
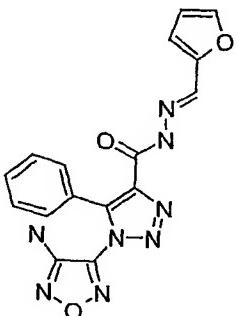
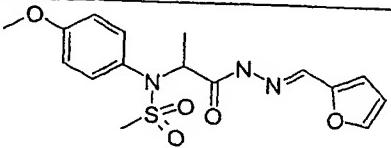
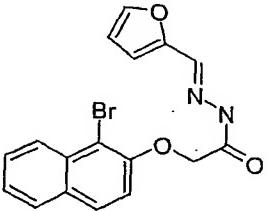
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A4.094 |  | 29.5 |
| A4.095 |  | 29.7 |
| A4.096 |  | 30.0 |
| A4.097 |  | 30.1 |
| A4.098 |  | 31.0 |
| A4.099 |  | 30.8 |
| A4.100 |  | 31.8 |
| A4.101 |  | 31.9 |

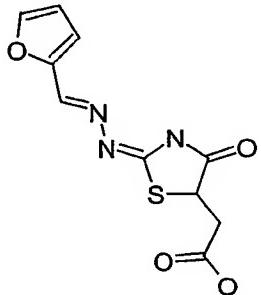
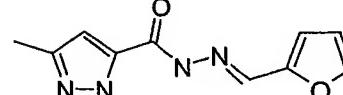
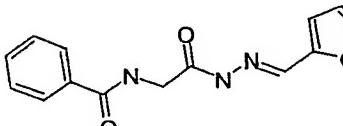
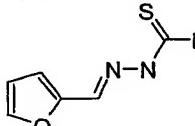
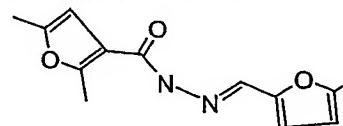
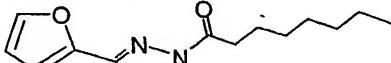
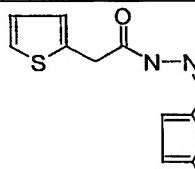
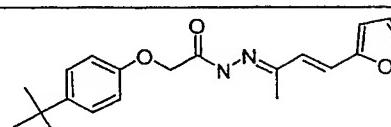
| | | |
|--------|--|-------|
| A4.102 | | 32.4 |
| A4.103 | | 32.5 |
| A4.104 | | 33.4 |
| A4.105 | | 33.8* |
| A4.106 | | 34.0 |
| A4.107 | | 34.2 |

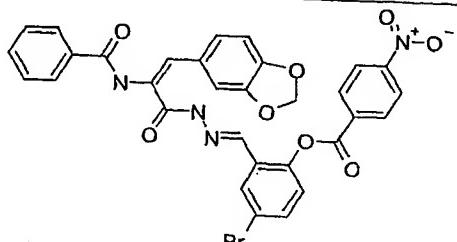
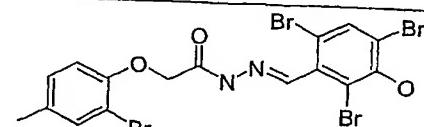
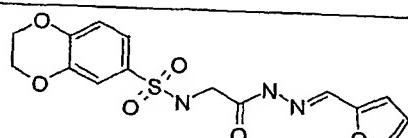
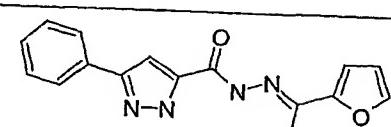
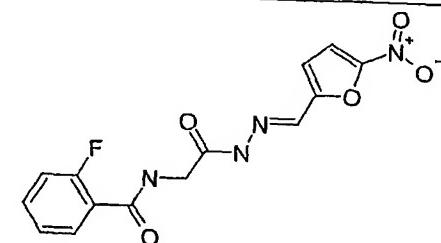
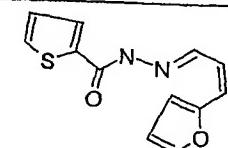
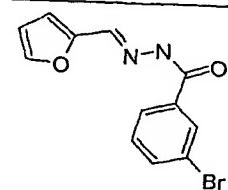
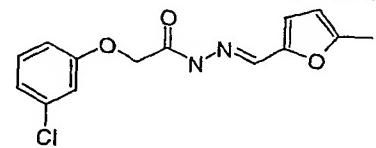
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A4.108 |  | 34.4 |
| A4.109 |  | 34.7 |
| A4.110 |  | 34.7 |
| A4.111 |  | 34.7 |
| A4.112 |  | 34.7 |
| A4.113 |  | 35.5 |
| A4.114 |  | 36.1 |

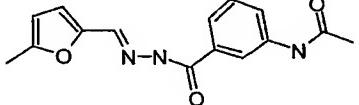
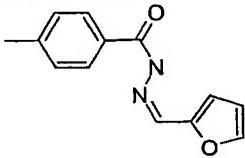
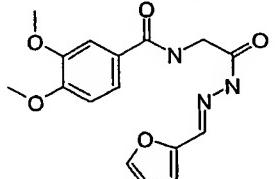
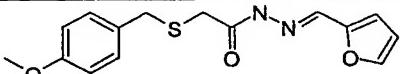
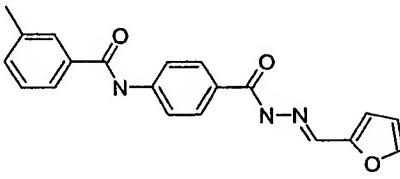
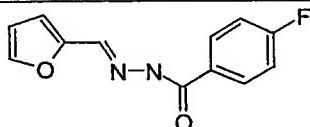
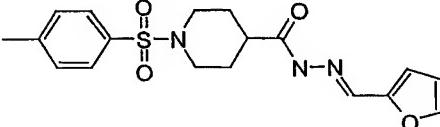
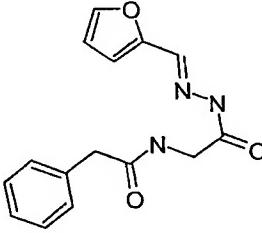
| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A4.115 |  | 36.2 |
| A4.116 |  | 36.3 |
| A4.117 |  | 36.3 |
| A4.118 |  | 36.3 |
| A4.119 |  | 36.6 |
| A4.120 |  | 37.7 |
| A4.121 |  | 38.2 |
| A4.122 |  | 38.3 |

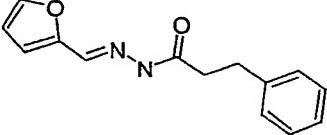
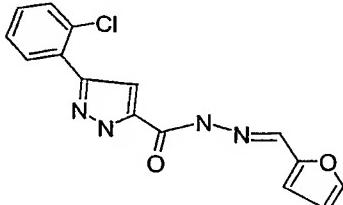
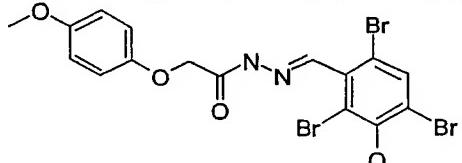
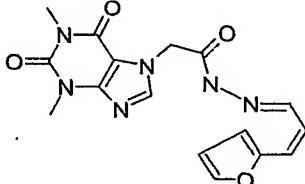
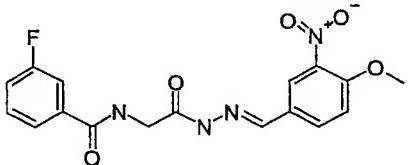
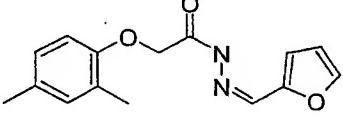
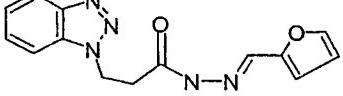
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A4.123 |  | 38.4 |
| A4.124 |  | 39.7* |
| A4.125 |  | 41.1 |
| A4.126 |  | 42.2 |
| A4.127 |  | 43.2 |
| A4.128 |  | 43.3 |
| A4.129 |  | 44.2 |
| A4.130 |  | 44.2 |

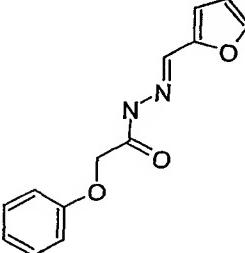
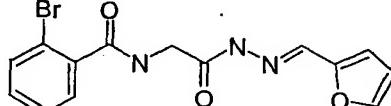
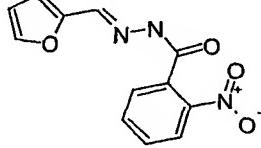
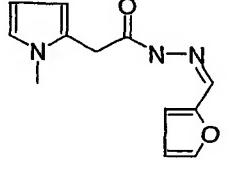
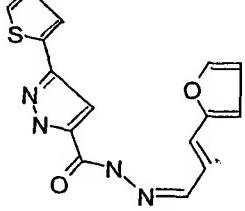
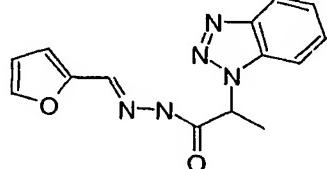
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A4.131 |  | 44.7 |
| A4.132 |  | 45.4 |
| A4.133 |  | 45.4 |
| A4.134 |  | 46.6 |
| A4.135 |  | 46.6 |
| A4.136 |  | 47.0 |
| A4.137 |  | 47.3 |

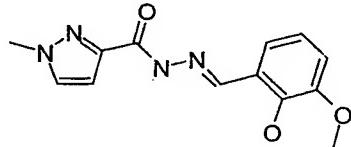
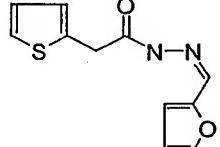
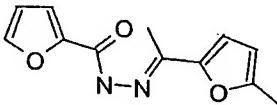
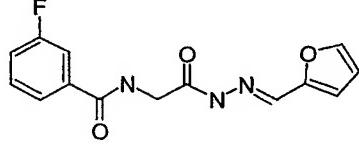
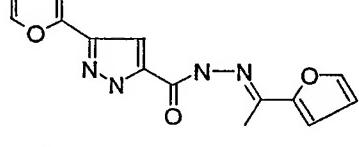
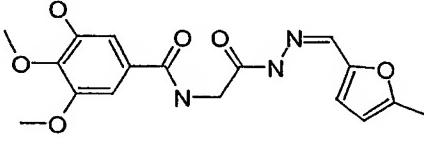
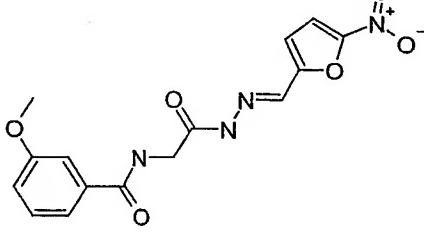
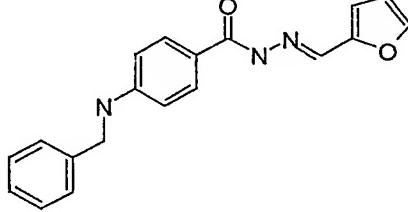
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A4.138 |  | 48.1* |
| A4.139 |  | 48.2 |
| A4.140 |  | 49.4* |
| A4.141 |  | 50.0 |
| A4.142 |  | 50.2 |
| A4.143 |  | 50.3 |
| A4.144 |  | 51.1 |
| A4.145 |  | 53.4 |

| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A4.146 |  | 54.2 |
| A4.147 |  | 54.2* |
| A4.148 |  | 55.6 |
| A4.149 |  | 58.3 |
| A4.150 |  | 60.0 |
| A4.151 |  | 62.7 |
| A4.152 |  | 62.7 |
| A4.153 |  | 62.7 |

| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A4.154 |  | 63.1* |
| A4.155 |  | 64.2 |
| A4.156 |  | 64.9* |
| A4.157 |  | 66.0* |
| A4.158 |  | 67.1* |
| A4.159 |  | 68.9 |
| A4.160 |  | 69.3 |
| A4.161 |  | 73.1* |

| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A4.162 |  | 74.7 |
| A4.163 |  | 75.8* |
| A4.164 |  | 76.4* |
| A4.166 |  | 79.8* |
| A4.167 |  | 80.4* |
| A4.168 |  | 81.8* |
| A4.169 |  | 82.9 |

| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| A4.170 |  | 87.5 |
| A4.171 |  | 91.2* |
| A4.172 |  | 91.2 |
| A4.173 |  | 98.8* |
| A4.174 |  | 112.8* |
| A4.175 |  | 131.9* |
| A4.176 |  | 146.5* |

| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| A4.177 |  | 142.2 |
| A4.178 |  | 143.1 |
| A4.179 |  | 152.4 |
| A4.180 |  | 155.0* |
| A4.181 |  | 160.7* |
| A4.182 |  | 161.2* |
| A4.183 |  | 221.8* |
| A4.184 |  | 293.8* |

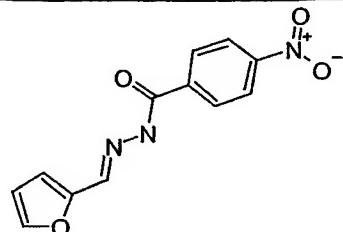
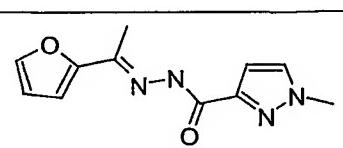
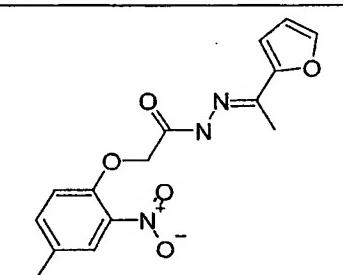
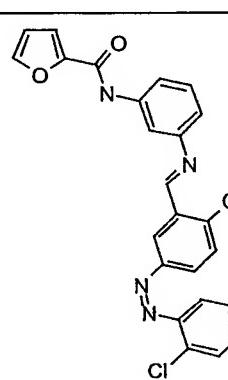
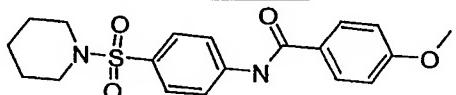
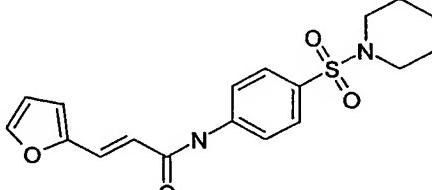
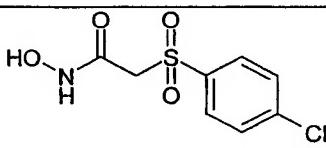
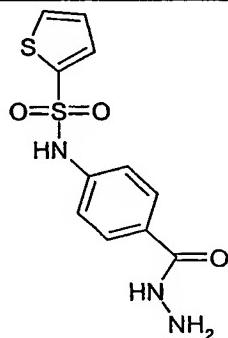
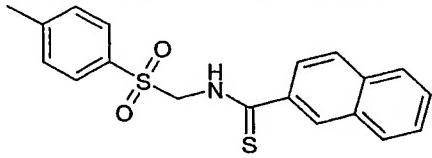
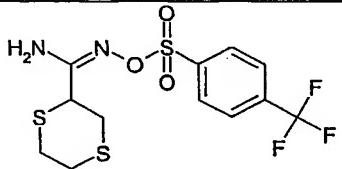
| | | |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------|
| A4.185 |  | 305.2* |
| A4.186 |  | 322.8* |
| A4.187 |  | 422.4* |

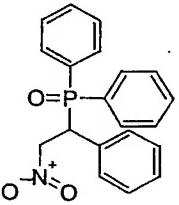
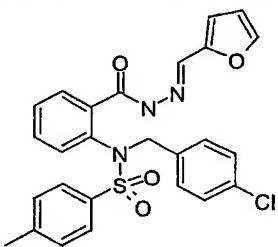
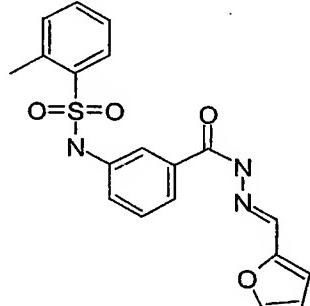
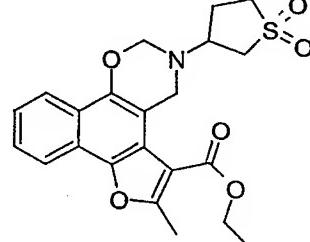
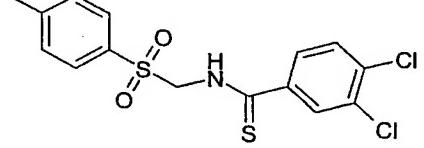
Table 5:

| Compound ID. | Structure | IC50 _{APN} [μM] |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| A5.001 |  | 3.6 |

| | | |
|--------|--|--------|
| A5.003 | | 8.2 |
| A5.004 | | 20.0 |
| A5.005 | | 77.3 |
| A5.006 | | 93.6 |
| A5.007 | | 197.4* |

Table 6:

| Compound ID. | Structure | IC50 _{APN} [μM] |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| A6.001 |  | 8.4 |
| A6.002 |  | 8.4 |
| A6.003 |  | 11.5 |
| A6.004 |  | 11.8 |
| A6.005 |  | 11.8 |
| A6.006 |  | 13.4 |

| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A6.007 |  | 16.3 |
| A6.008 |  | 16.4 |
| A6.009 |  | 19.2 |
| A6.010 |  | 22.3 |
| A6.011 |  | 18.0 |

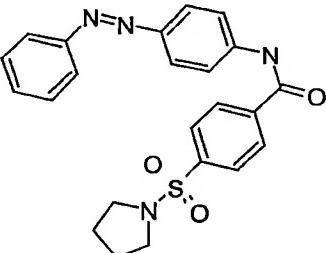
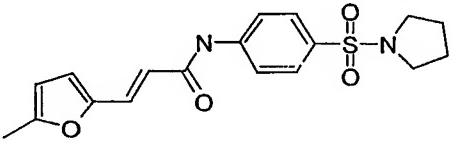
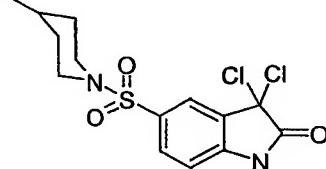
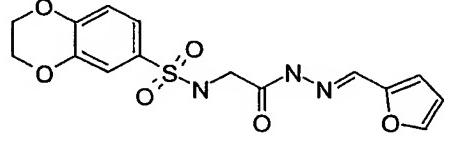
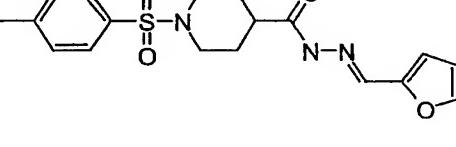
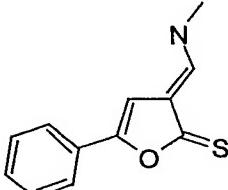
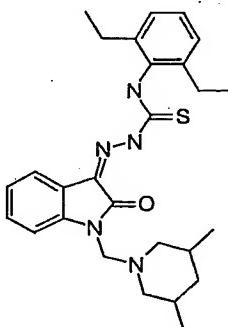
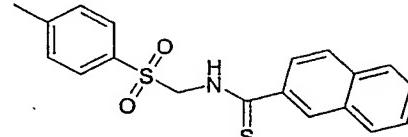
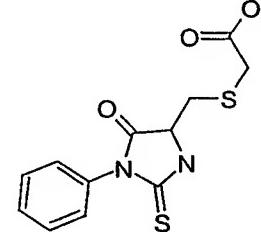
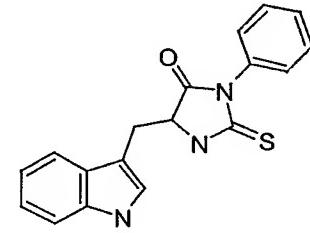
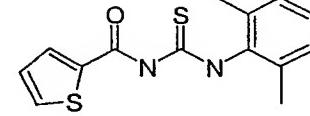
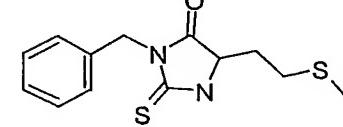
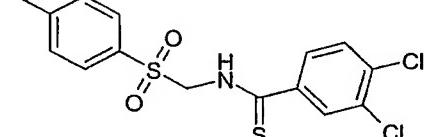
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A6.012 |  | 21.6 |
| A6.013 |  | 24.8 |
| A6.015 |  | 37.2 |
| A6.016 |  | 55.6 |
| A6.017 |  | 69.3 |

Table 7:

| Compound ID. | Structure | IC50APN [μM] |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| A7.001 |  | 6.0 |

| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A7.002 |  | 6.7 |
| A7.004 |  | 11.8 |
| A7.005 |  | 12.0 |
| A7.006 |  | 12.4 |
| A7.007 |  | 12.9 |
| A7.008 |  | 14.1 |
| A7.010 |  | 18.0 |

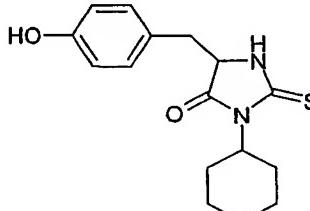
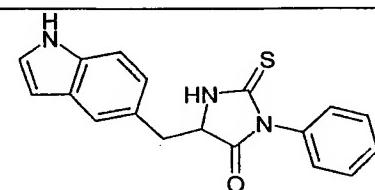
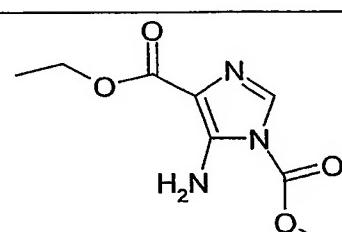
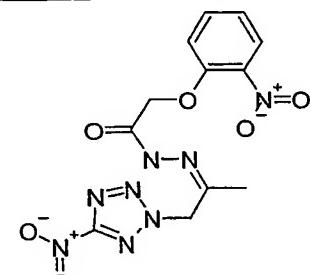
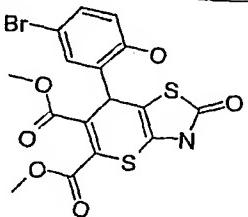
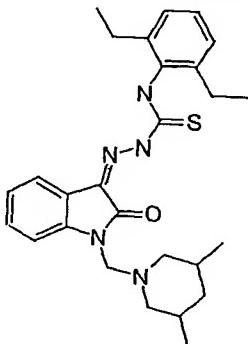
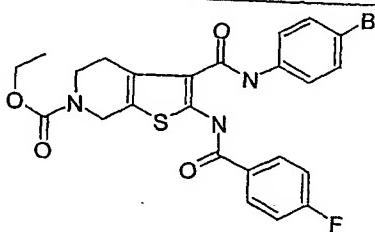
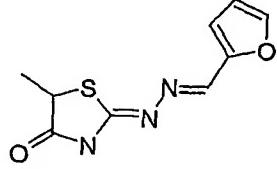
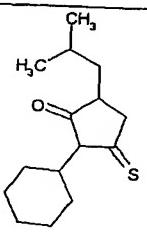
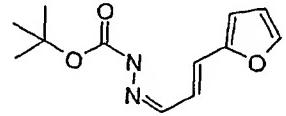
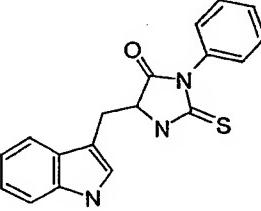
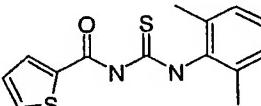
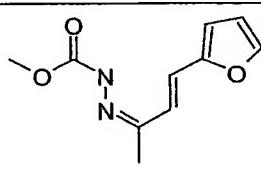
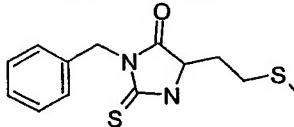
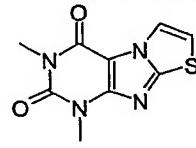
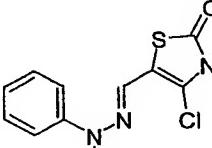
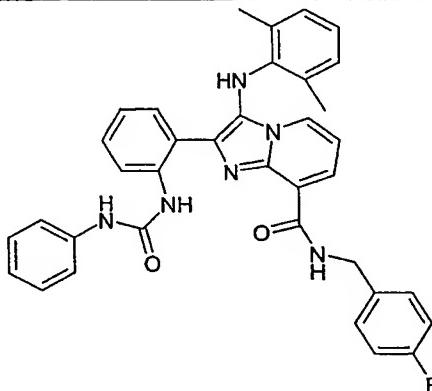
| | | |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A7.011 |  | 21.3 |
| A7.012 |  | 36.9 |

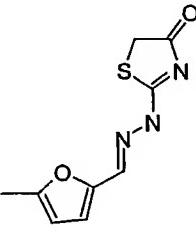
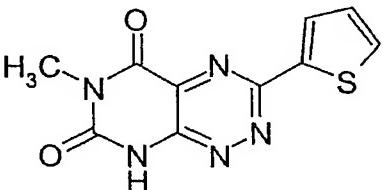
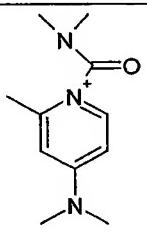
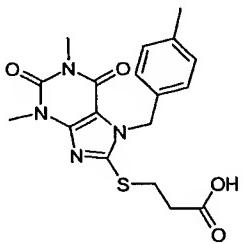
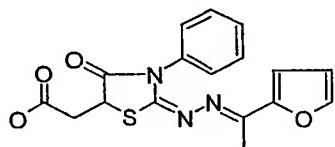
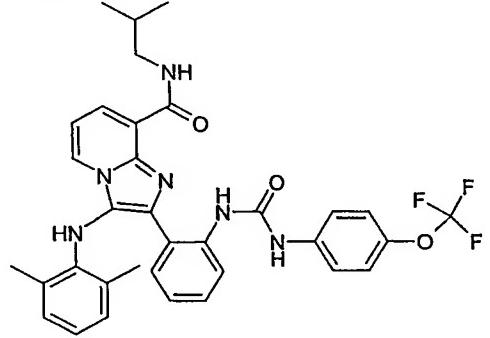
Table 8:

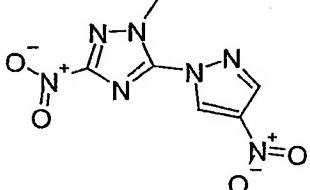
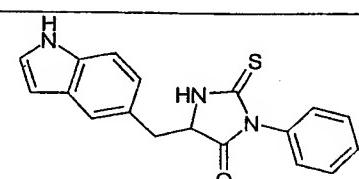
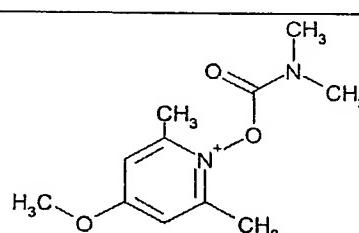
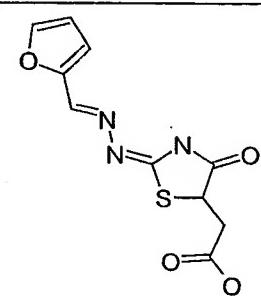
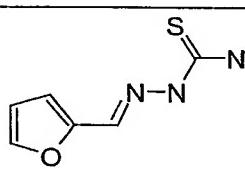
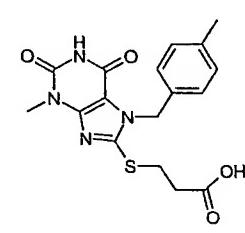
| Compound ID. | Structure | IC ₅₀ _{APN} [μM] |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| A8.001 |  | 0.9* |
| A8.002 |  | 3.4 |

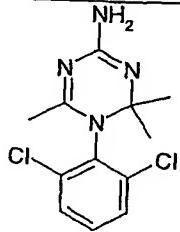
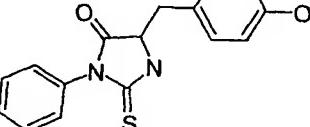
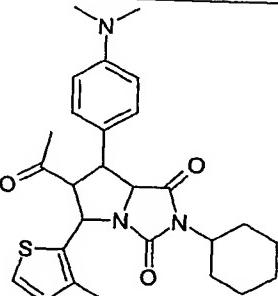
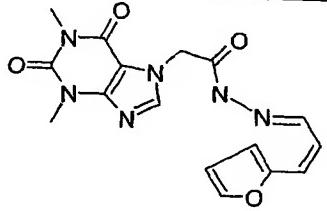
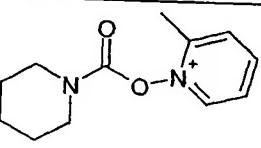
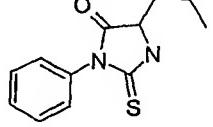
| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A8.003 |  | 4.7 |
| A8.004 |  | 6.7 |
| A8.005 |  | 7.3 |
| A8.006 |  | 8.0 |
| A8.007 |  | 8.0 |
| A8.008 |  | 10.8 |

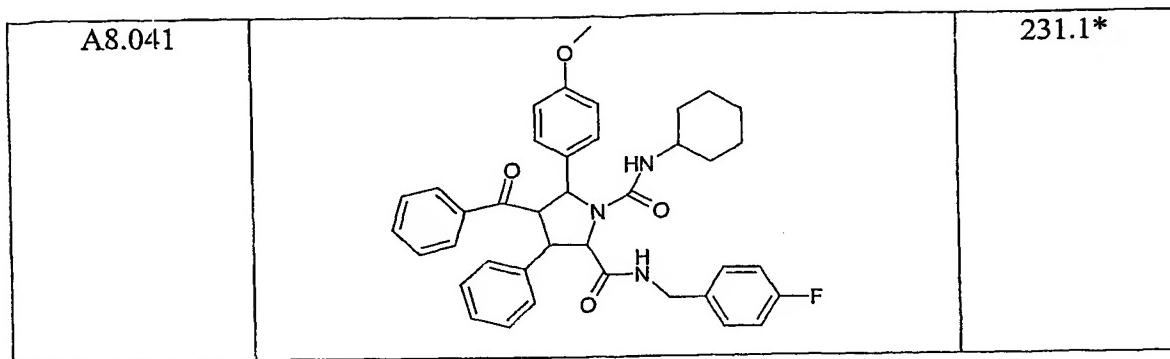
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A8.009 |  | 12.4 |
| A8.010 |  | 12.9 |
| A8.011 |  | 13.5 |
| A8.012 |  | 14.1 |
| A8.013 |  | 14.3 |
| A8.014 |  | 14.4 |
| A8.015 |  | 14.9 |

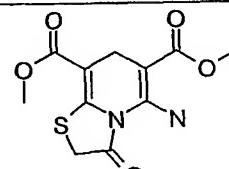
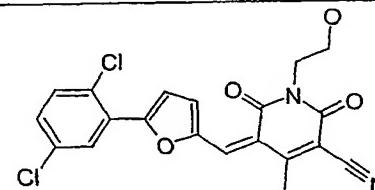
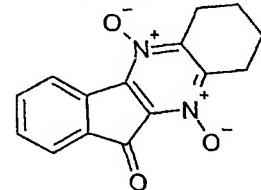
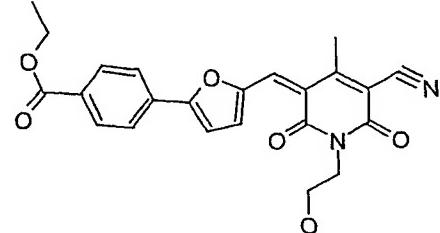
| | | |
|--------|--|------|
| A8.016 | | 14.9 |
| A8.017 | | 15.6 |
| A8.018 | | 18.2 |
| A8.019 | | 21.3 |
| A8.020 | | 26.1 |
| A8.021 | | 25.0 |

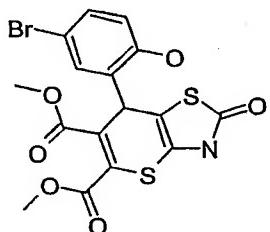
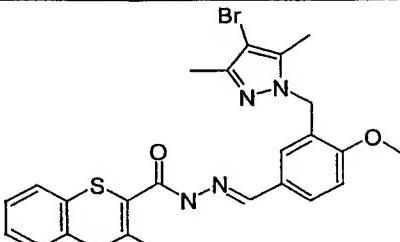
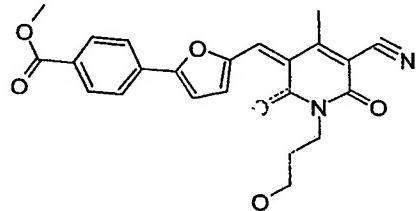
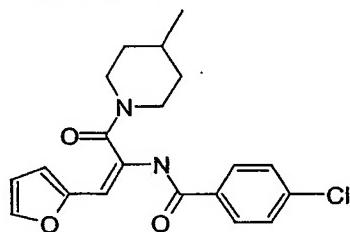
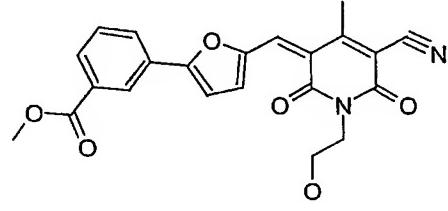
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A8.022 |  | 26.4 |
| A8.023 |  | 22.6 |
| A8.024 |  | 27.6 |
| A8.025 |  | 28.0 |
| A8.026 |  | 28.6 |
| A8.027 |  | 31.4 |

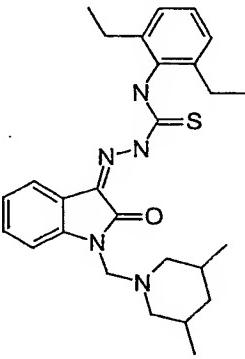
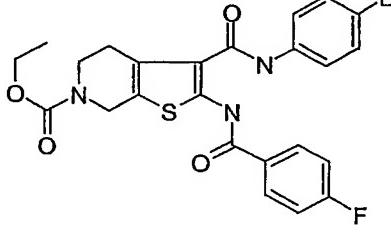
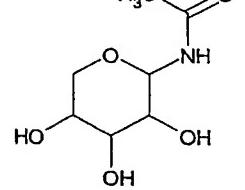
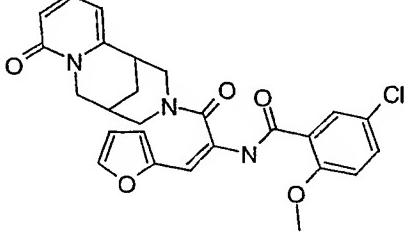
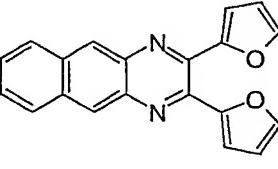
| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A8.028 |  | 34.4 |
| A8.029 |  | 36.9 |
| A8.030 |  | 42.4 |
| A8.031 |  | 48.1* |
| A8.032 |  | 50.0 |
| A8.033 |  | 53.2* |

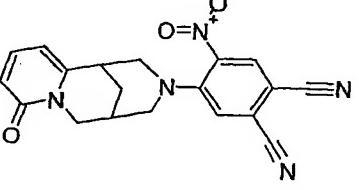
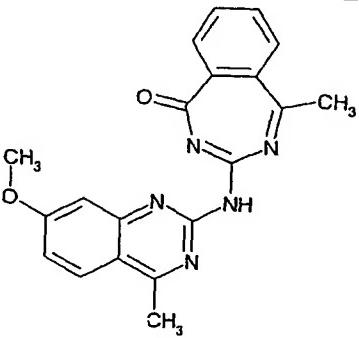
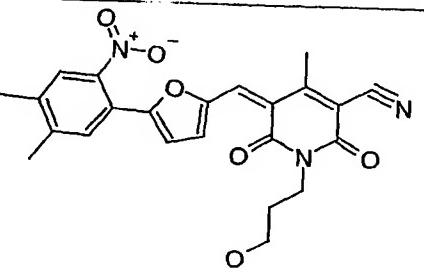
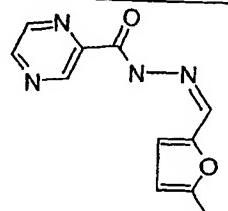
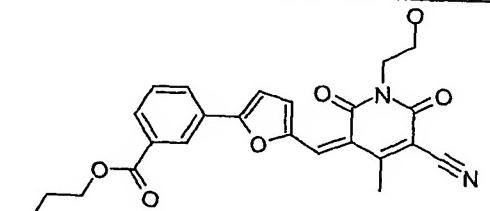
| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| A8.034 |  | 59.8 |
| A8.035 |  | 66.6 |
| A8.036 |  | 68.0 |
| A8.037 |  | 79.8* |
| A8.038 |  | 96.7* |
| A8.040 |  | 154.4* |

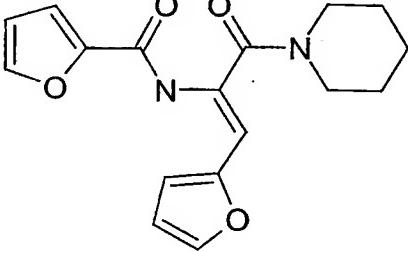
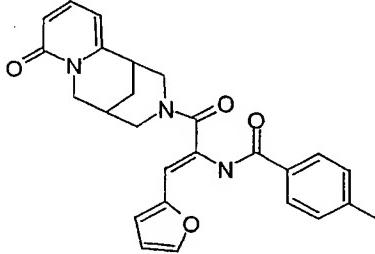
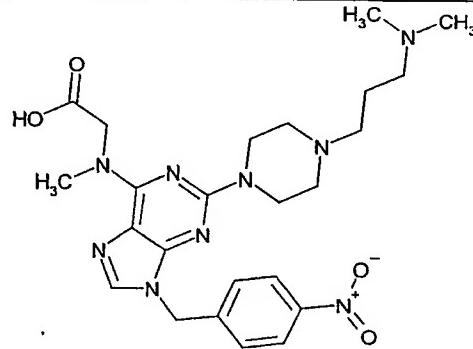
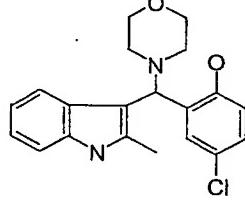
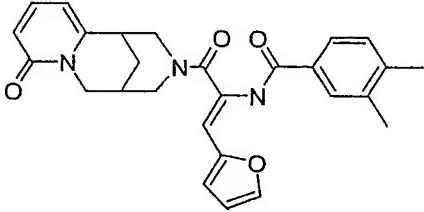
**Table 9:**

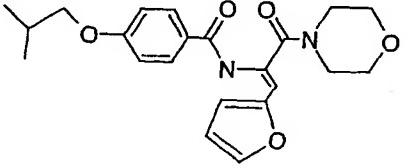
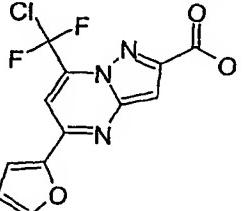
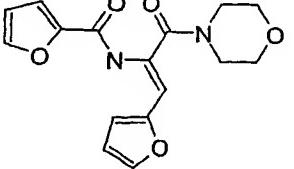
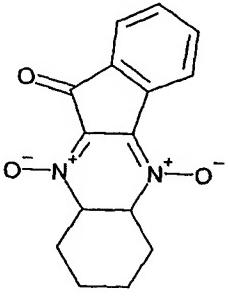
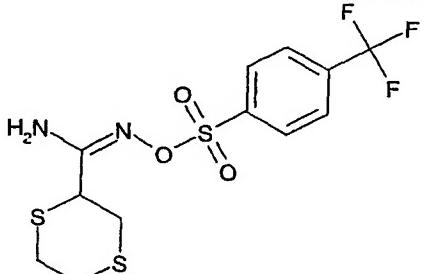
| | Structure | IC ₅₀ _{APN} [μM] |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| A9.001 |  | 'very high active', beyond measure |
| A9.002 |  | 1.2* |
| A9.003 |  | 2.0* |
| A9.005 |  | 2.7* |

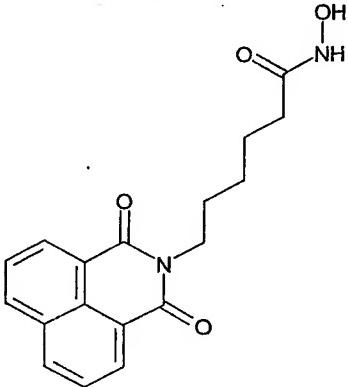
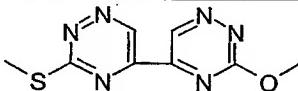
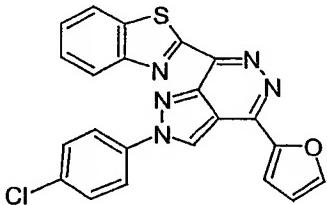
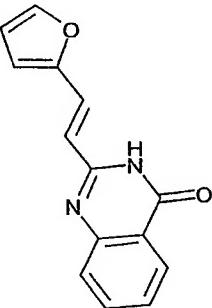
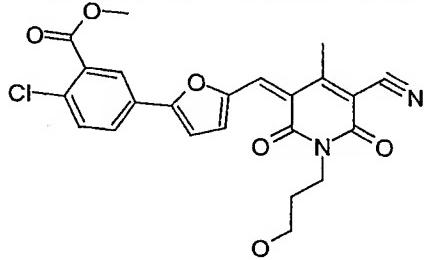
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| A9.006 |  | 4.7 |
| A9.007 |  | 4.8 |
| A9.008 |  | 5.0 |
| A9.009 |  | 6.2 |
| A9.010 |  | 6.3 |

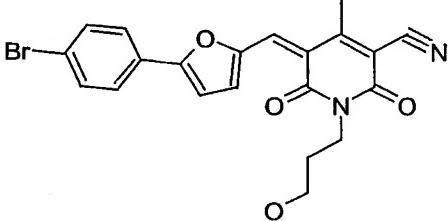
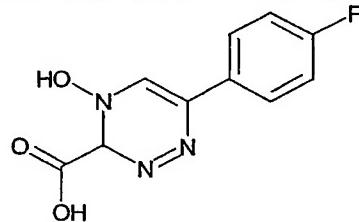
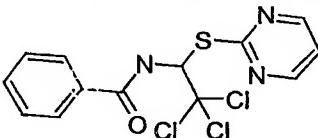
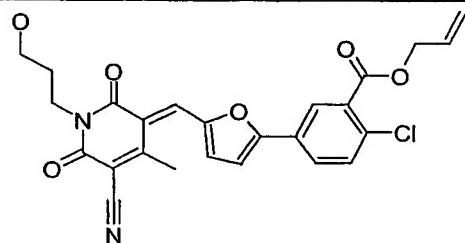
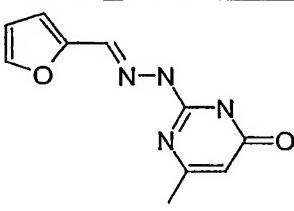
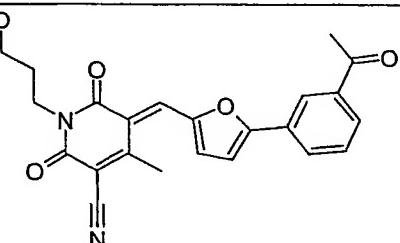
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| A9.011 |  | 6.7 |
| A9.012 |  | 5.9 |
| A9.013 |  | 7.3 |
| A9.014 |  | 7.3 |
| A9.015 |  | 8.1 |
| A9.016 |  | 8.9 |

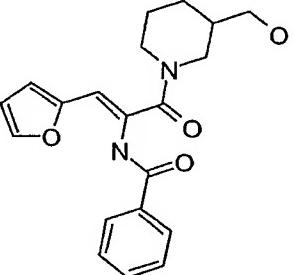
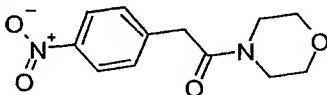
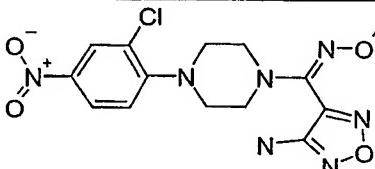
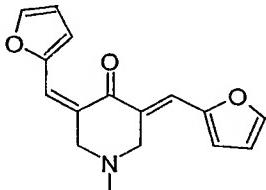
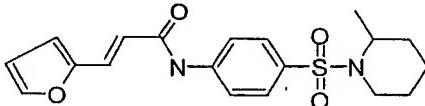
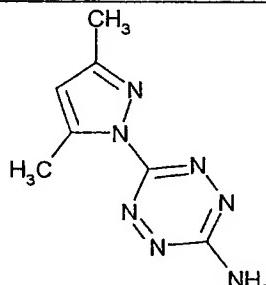
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A9.017 |  | 8.9 |
| A9.018 |  | 8.9 |
| A9.019 |  | 9.7 |
| A9.020 |  | 9.8 |
| A9.021 |  | 10.2* |

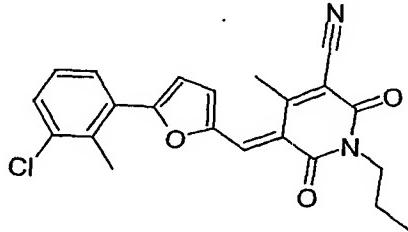
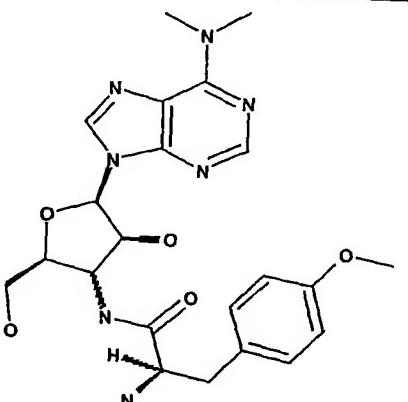
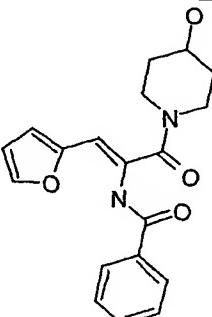
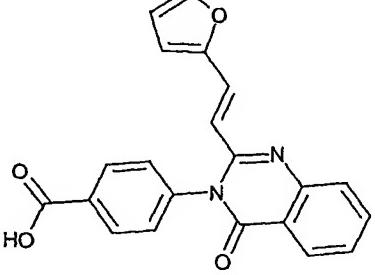
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A9.022 |  | 10.6 |
| A9.023 |  | 11.0 |
| A9.024 |  | 11.8 |
| A9.025 |  | 11.7 |
| A9.026 |  | 11.8 |

| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A9.027 |  | 13.1 |
| A9.028 |  | 13.2 |
| A9.029 |  | 13.5 |
| A9.030 |  | 13.7 |
| A9.031 |  | 13.4 |

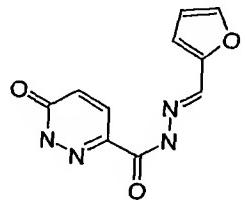
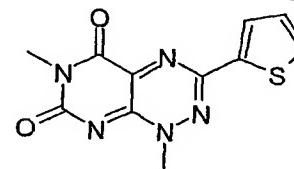
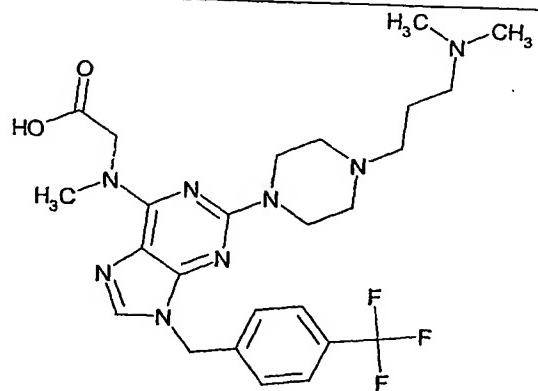
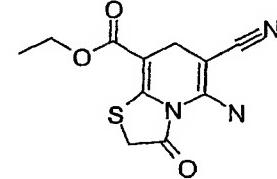
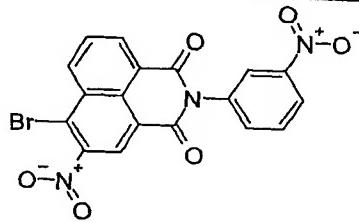
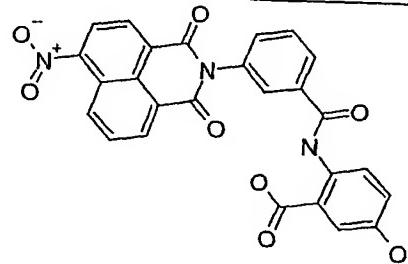
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A9.032 |  | 14.1 |
| A9.033 |  | 14.3 |
| A9.034 |  | 14.3 |
| A9.035 |  | 14.6 |
| A9.036 |  | 15.2 |

| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A9.037 |  | 16.0 |
| A9.038 |  | 17.1 |
| A9.039 |  | 17.9 |
| A9.040 |  | 18.1 |
| A9.041 |  | 18.2 |
| A9.042 |  | 18.2 |

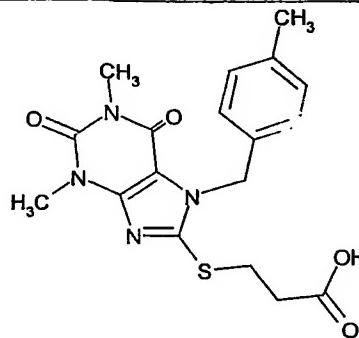
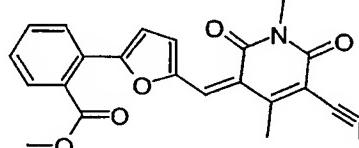
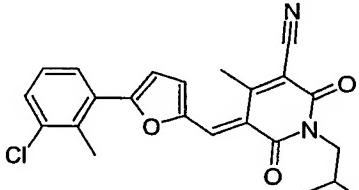
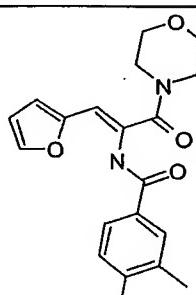
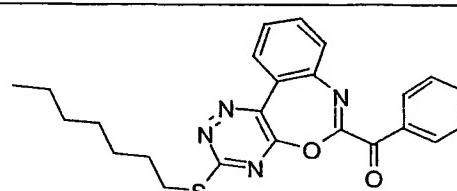
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A9.043 |  | 19.0 |
| A9.044 |  | 19.1 |
| A9.045 |  | 19.2 |
| A9.046 |  | 19.2 |
| A9.047 |  | 19.9 |
| A9.048 |  | 20.3 |

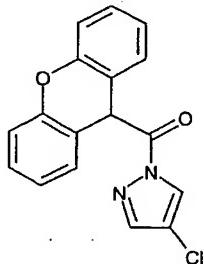
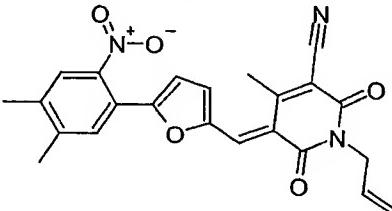
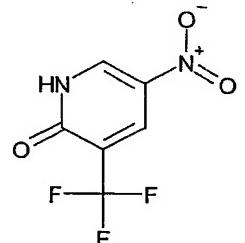
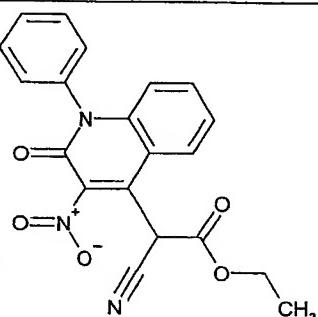
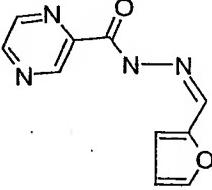
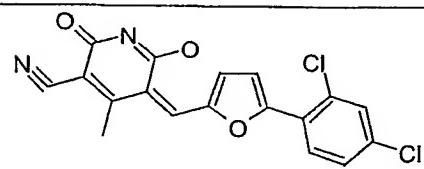
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A9.049 |  | 20.8 |
| A9.050 |  | 20.9 |
| A9.051 |  | 21.1 |
| A9.052 |  | 21.2 |

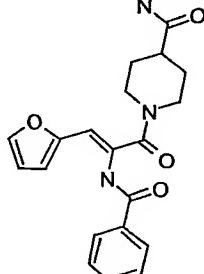
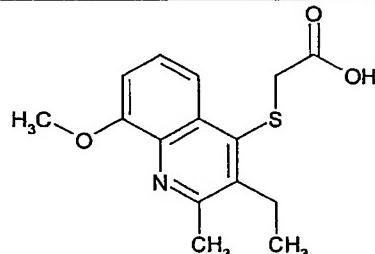
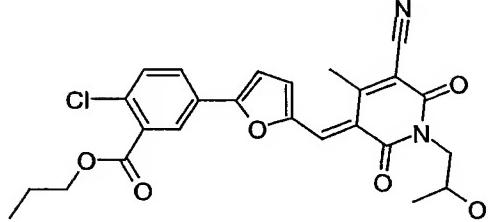
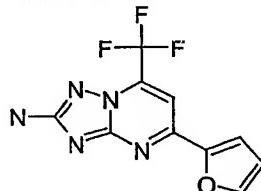
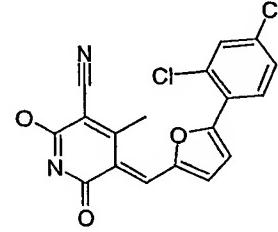
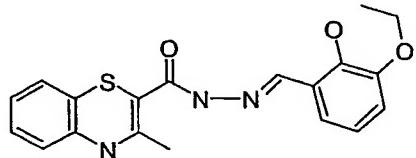
| | | |
|--------|--|------|
| A9.053 | | 21.3 |
| A9.054 | | 21.4 |
| A9.055 | | 21.6 |
| A9.056 | | 21.9 |
| A9.057 | | 22.3 |

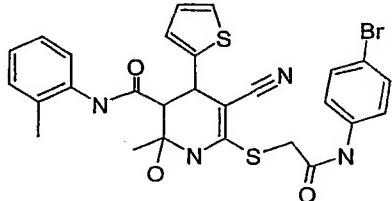
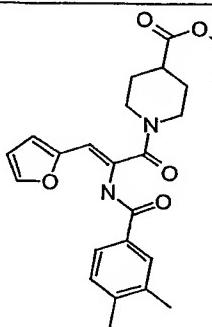
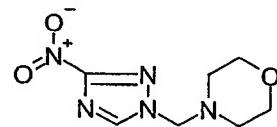
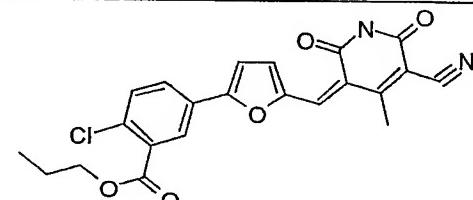
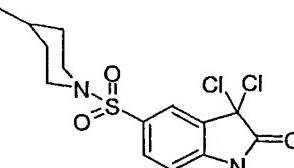
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A9.058 |  | 22.4 |
| A9.059 |  | 25.0 |
| A9.060 |  | 23.0 |
| A9.061 |  | 23.1 |
| A9.062 |  | 23.3 |
| A9.063 |  | 23.6 |

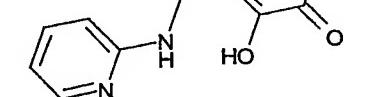
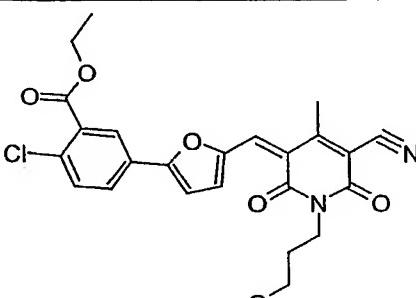
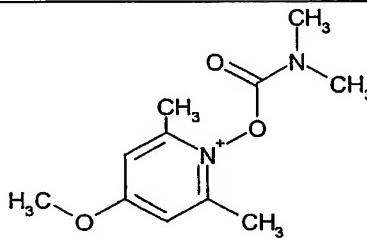
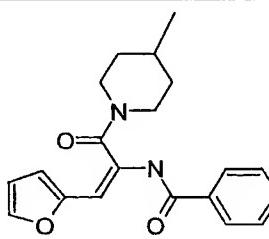
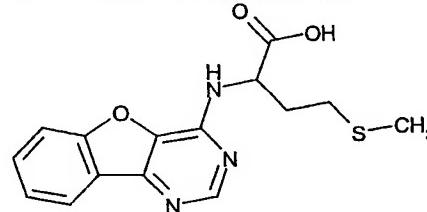
| | | |
|--------|--|------|
| A9.064 | | 23.8 |
| A9.065 | | 22.6 |
| A9.066 | | 25.5 |
| A9.067 | | 26.7 |
| A9.068 | | 26.9 |
| A9.069 | | 27.6 |

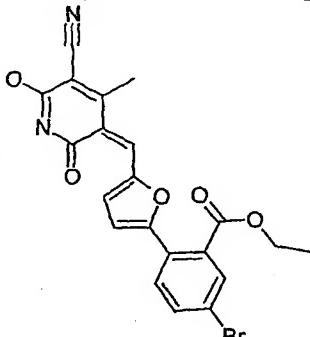
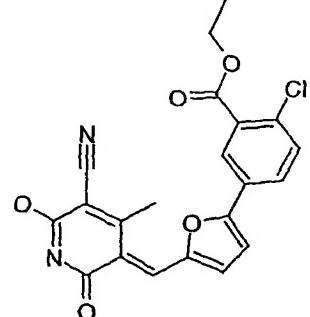
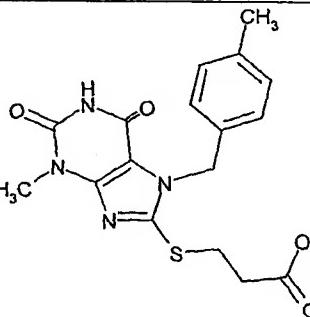
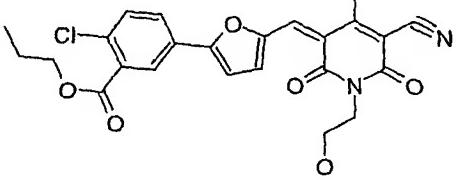
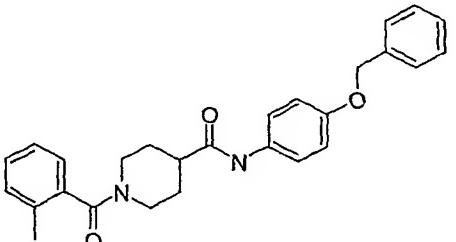
| | | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A9.070 |  | 28.0 |
| A9.0671 |  | 28.1 |
| A9.072 |  | 28.6 |
| A9.073 |  | 28.8 |
| A9.074 |  | 28.9 |

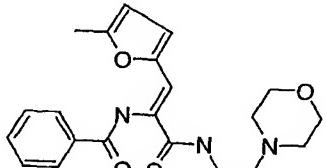
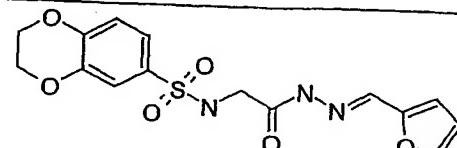
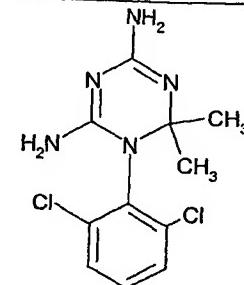
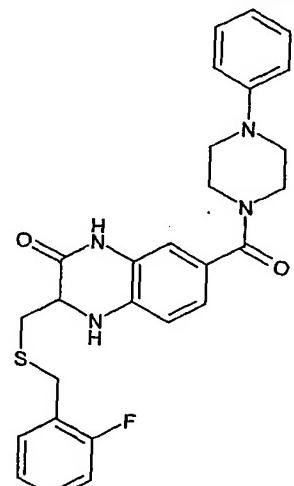
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A9.075 |  | 29.1 |
| A9.076 |  | 29.3 |
| A9.077 |  | 29.9 |
| A9.078 |  | 30.0 |
| A9.079 |  | 30.1 |
| A9.080 |  | 30.3 |

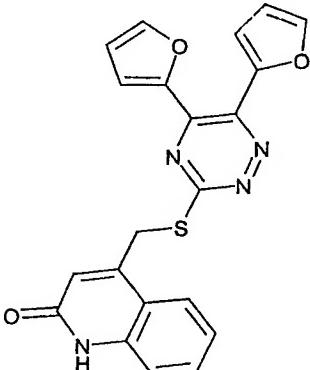
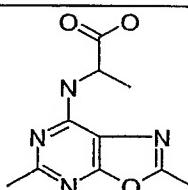
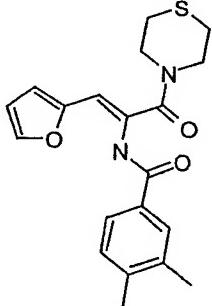
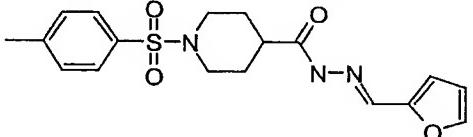
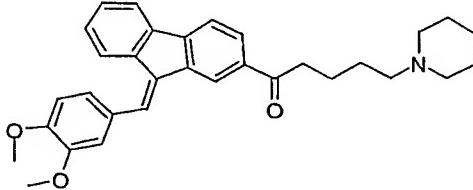
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A9.081 |  | 30.5 |
| A9.082 |  | 31.1 |
| A9.083 |  | 32.0 |
| A9.084 |  | 32.1 |
| A9.085 |  | 32.4 |
| A9.086 |  | 33.2 |

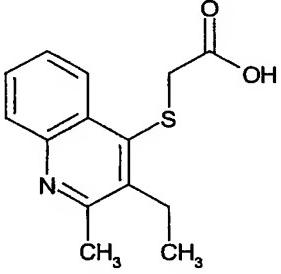
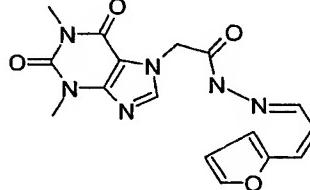
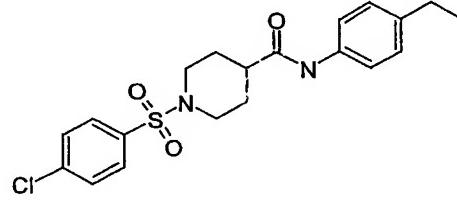
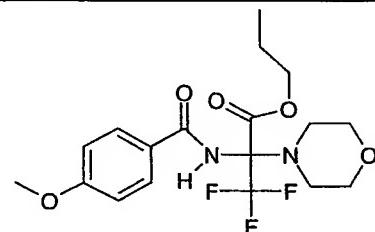
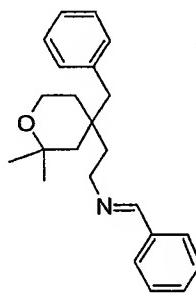
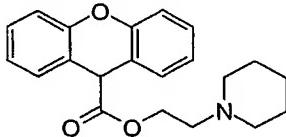
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A9.087 |  | 33.9 |
| A9.088 |  | 33.6 |
| A9.089 |  | 34.5 |
| A9.090 |  | 36.8 |
| A9.091 |  | 36.8 |
| A9.092 |  | 37.2 |

| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A9.093 |  | 37.3 |
| A9.094 |  | 41.0 |
| A9.095 |  | 42.4 |
| A9.096 |  | 45.0 |
| A9.097 |  | 48.4 |

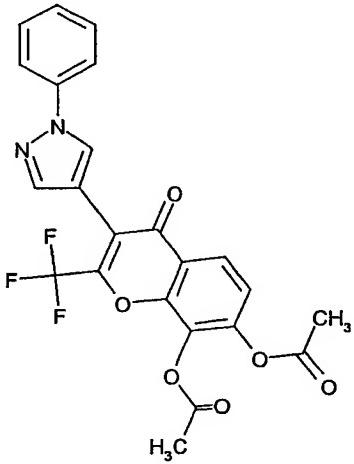
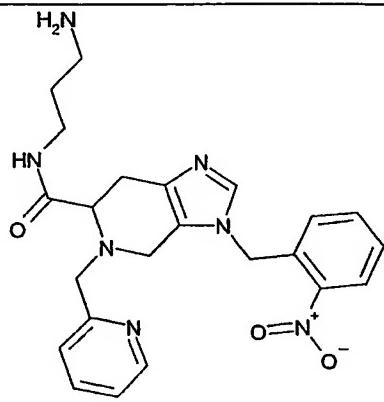
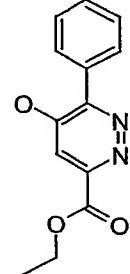
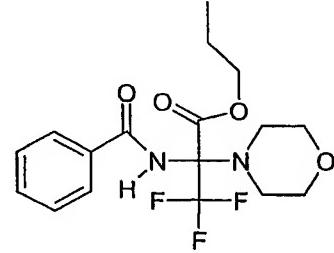
| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A9.098 |  | 49.9 |
| A9.099 |  | 52.1 |
| A9.100 |  | 53.2* |
| A9.101 |  | 54.0 |
| A9.102 |  | 54.0 |

| | | |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A9.103 |  | 55.0* |
| A9.104 |  | 55.6 |
| A9.105 |  | 59.8 |
| A9.106 |  | 61.5 |

| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A9.107 |  | 65.1* |
| A9.108 |  | 65.8 |
| A9.109 |  | 68.9 |
| A9.110 |  | 69.3 |
| A9.111 |  | 74.6 |

| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A9.112 |  | 77.4 |
| A9.113 |  | 79.8* |
| A9.114 |  | 80.4* |
| A9.115 |  | 90.2 |
| A9.116 |  | 93.6 |
| A9.117 |  | 94.8* |

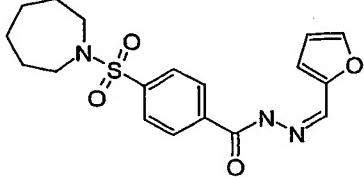
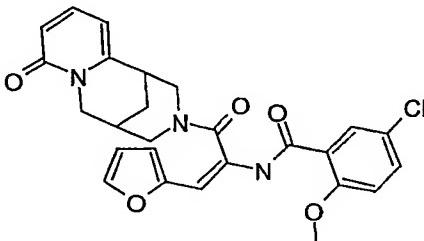
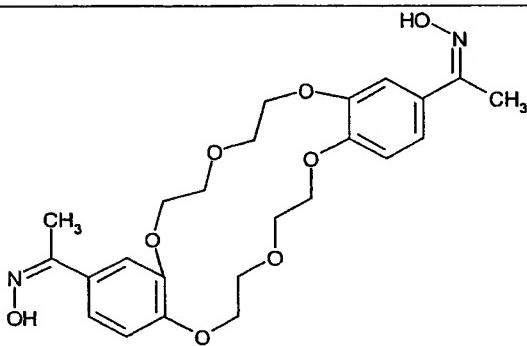
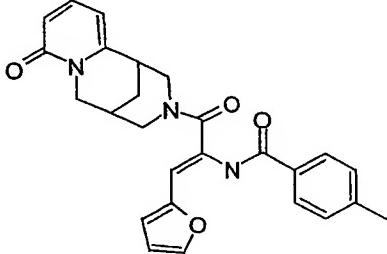
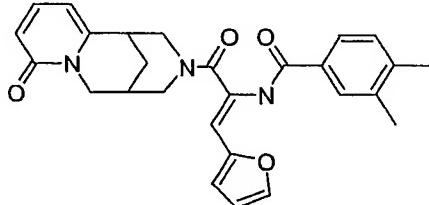
| | | |
|--------|--|--------|
| A9.118 | | 96.7* |
| A9.119 | | 102.6* |
| A9.120 | | 117.3* |
| A9.121 | | 125.4 |

| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| A9.122 |  | 133.7* |
| A9.123 |  | 138.4 |
| A9.124 |  | 142.9 |
| A9.125 |  | 186.0* |

| | | |
|--------|--|--------|
| A9.126 | | 197.4* |
| A9.127 | | 208.5* |
| A9.128 | | 252.2* |

Table 10:

| Compound ID. | Structure | IC50 _{APN} [μ M] |
|--------------|-----------|--------------------------------|
| A10.001 | | 0.7 |

| | | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A10.002 |  | 8.0 |
| A10.003 |  | 8.1 |
| A10.004 |  | 8.6 |
| A10.005 |  | 11.0 |
| A10.006 |  | 11.8 |

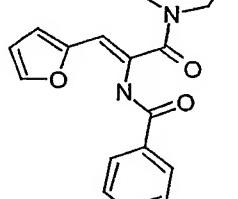
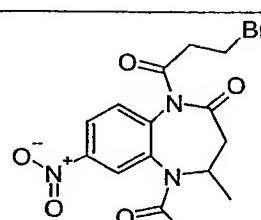
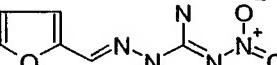
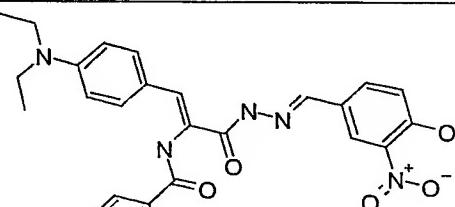
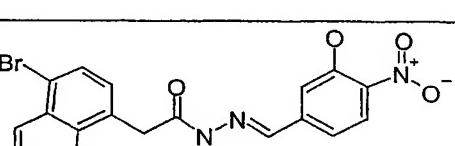
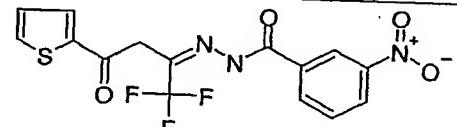
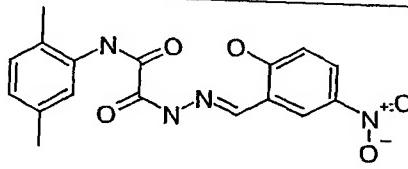
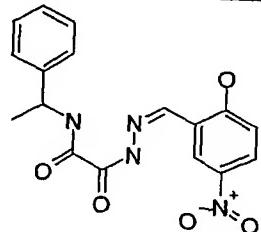
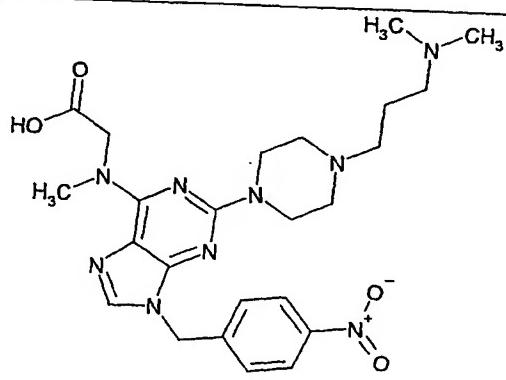
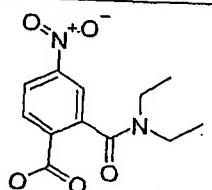
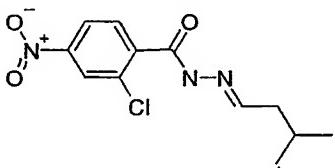
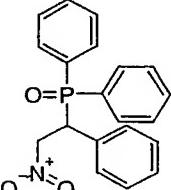
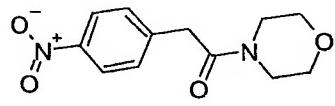
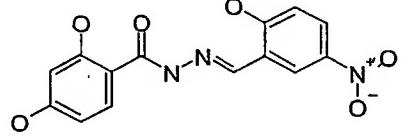
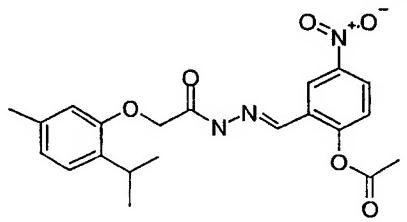
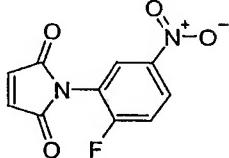
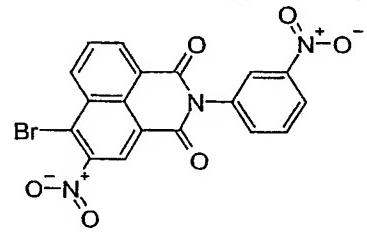
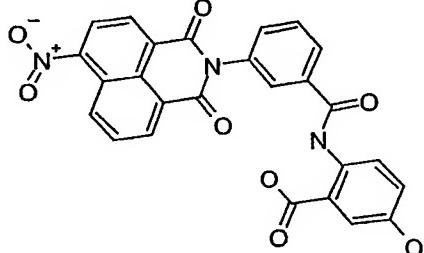
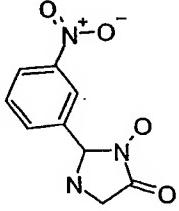
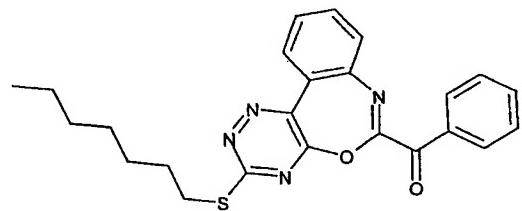
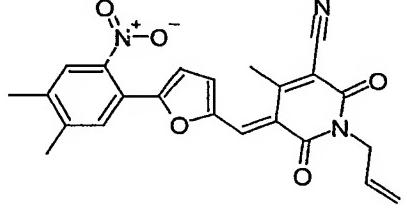
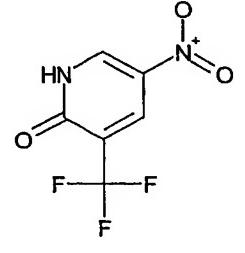
| | | |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A10.007 |  | 32.1 |
| A10.008 |  | 99.8* |

Table 11:

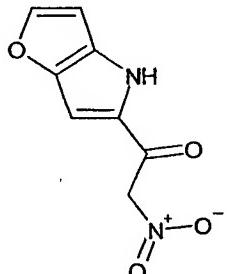
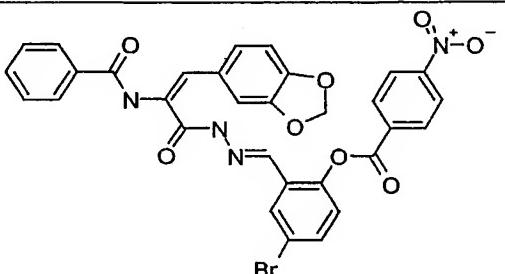
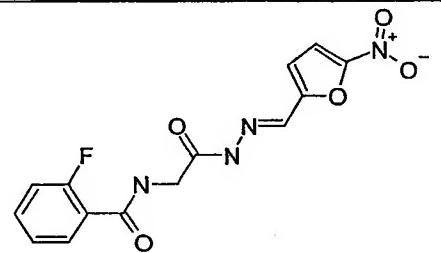
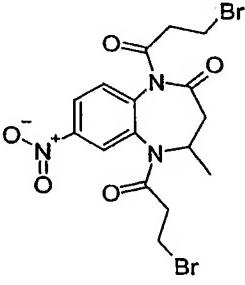
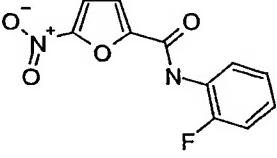
| Compound ID. | Structure | IC50 _{APN} [μM] |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| A11.001 |  | 7.6 |
| A11.002 |  | 7.6 |
| A11.003 |  | 7.0 |

| | | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A11.004 |  | 8.9 |
| A11.005 |  | 10.7 |
| A11.006 |  | 10.8 |
| A11.007 |  | 11.4 |
| A11.008 |  | 11.8 |
| A11.009 |  | 12.1 |

| | | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A11.010 |  | 15.6 |
| A11.011 |  | 16.3 |
| A11.012 |  | 19.1 |
| A11.013 |  | 20.2 |
| A11.014 |  | 20.3 |
| A11.015 |  | 20.8 |
| A11.016 |  | 23.3 |

| | | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A11.017 |  | 23.6 |
| A11.018 |  | 26.4 |
| A11.019 |  | 28.9 |
| A11.020 |  | 29.3 |
| A11.021 |  | 29.9 |

| | | |
|---------|--|------|
| A11.022 | | 30.0 |
| A11.023 | | 31.1 |
| A11.024 | | 32.8 |
| A11.025 | | 33.2 |
| A11.026 | | 36.8 |
| A11.027 | | 37.4 |
| A11.028 | | 39.3 |
| A11.029 | | 45.4 |

| | | |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A11.030 |  | 49.5 |
| A11.031 |  | 54.2 |
| A11.032 |  | 60.0 |
| A11.033 |  | 99.8* |
| A11.034 |  | 62.4 |

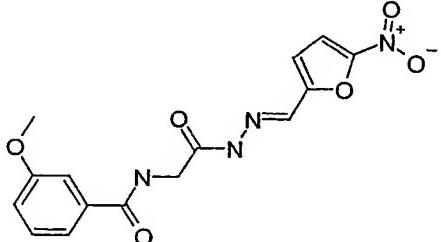
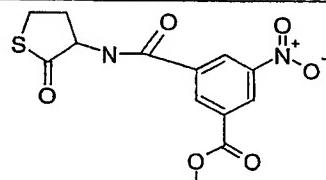
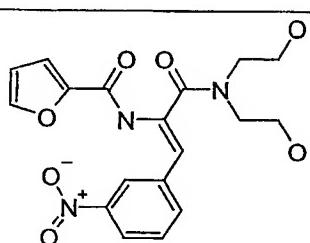
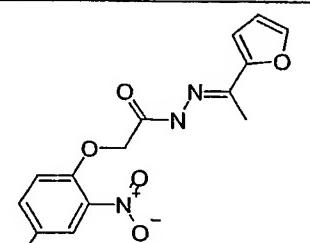
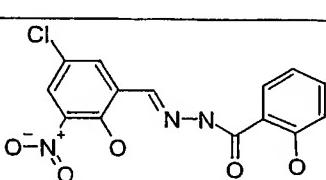
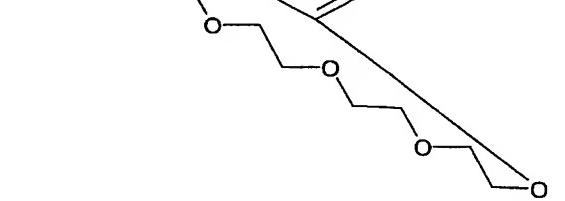
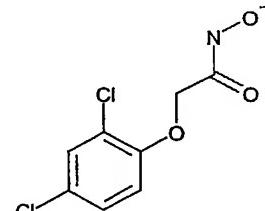
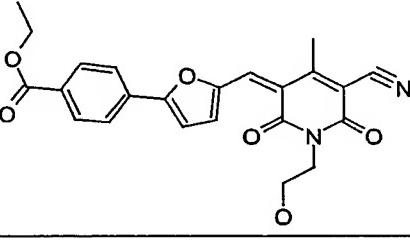
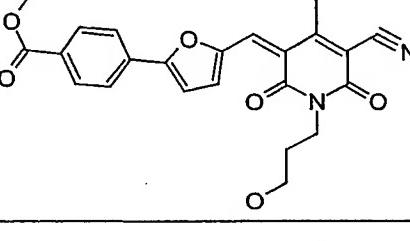
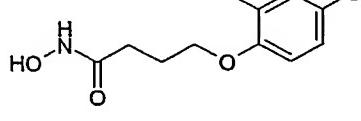
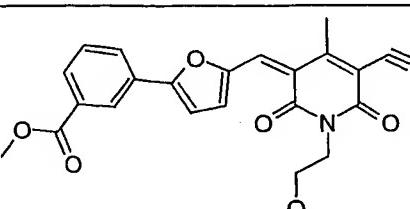
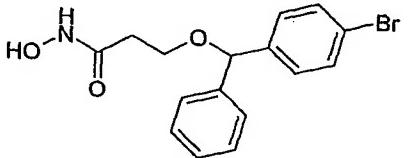
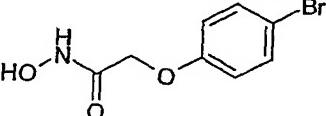
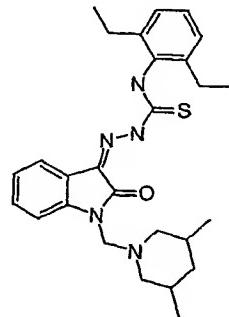
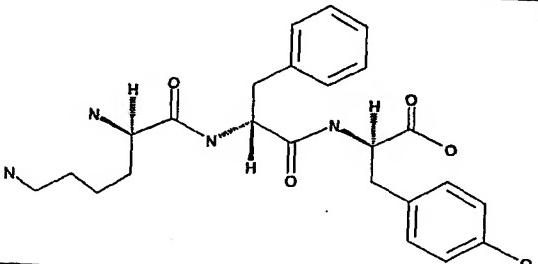
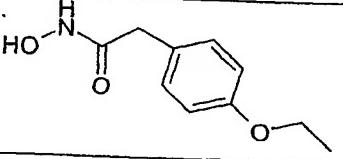
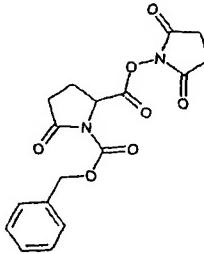
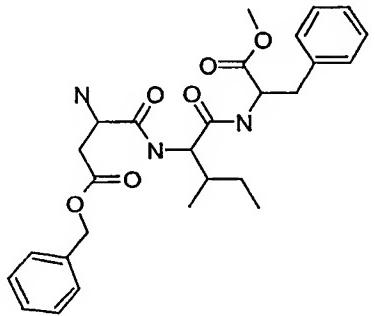
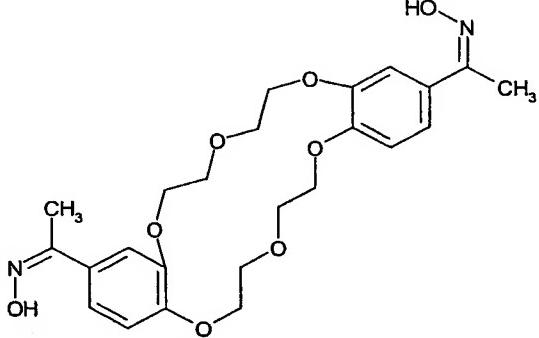
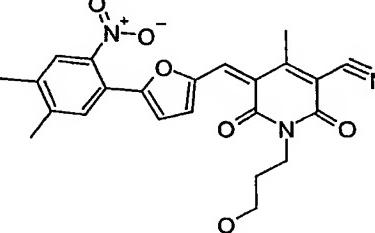
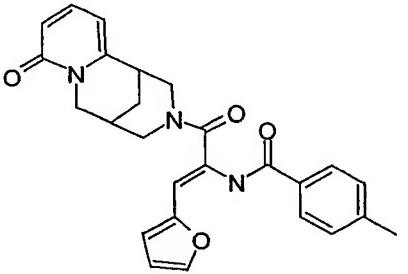
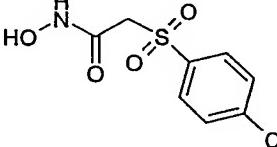
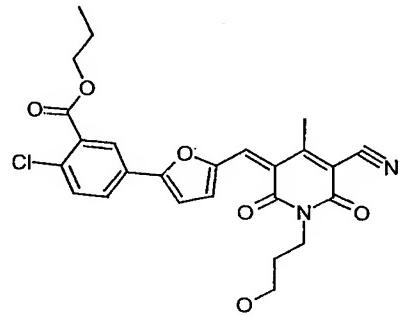
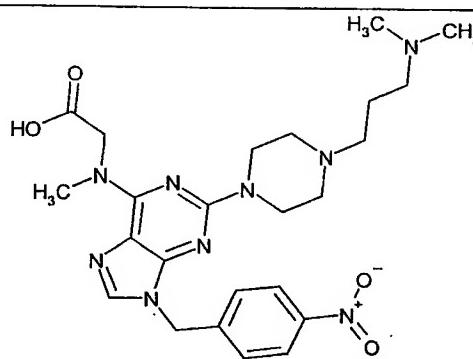
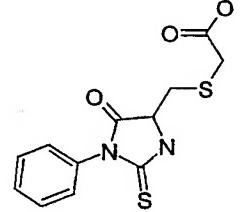
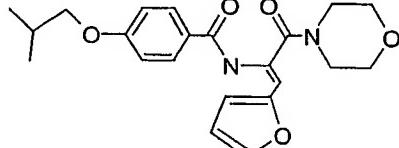
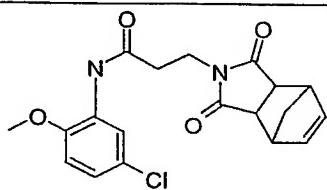
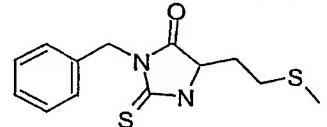
| | | |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| A11.035 |  | 221.8* |
| A11.036 |  | 238.4* |
| A11.037 |  | 243.8* |
| A11.038 |  | 422.4* |
| A11.039 |  | 5.8 |

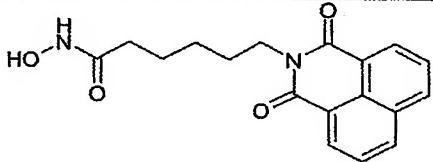
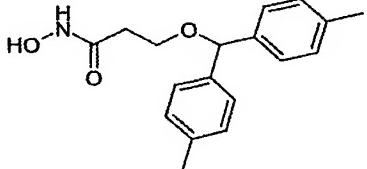
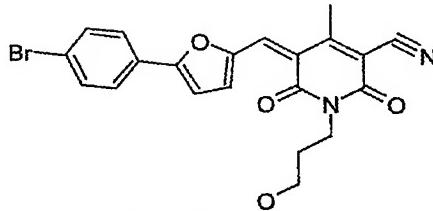
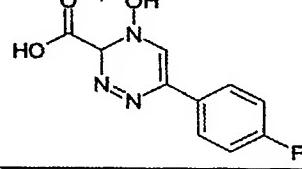
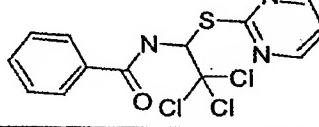
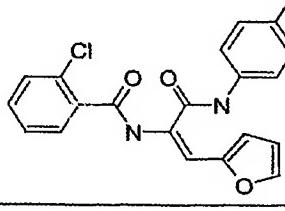
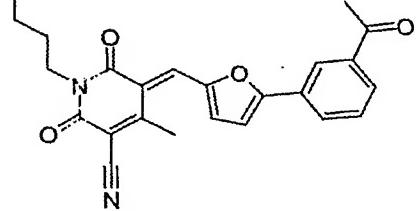
Table 12:

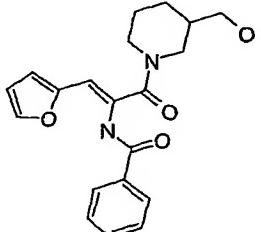
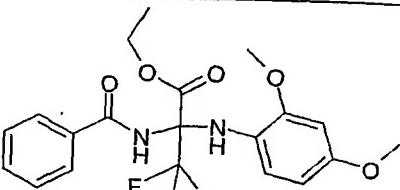
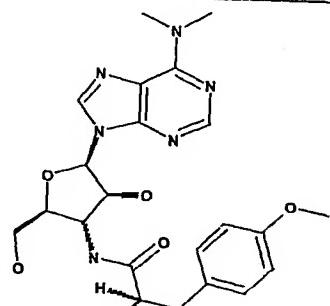
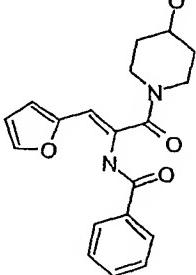
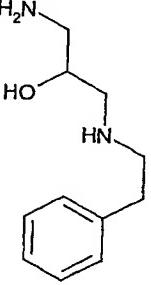
| Compound ID. | Structure | IC50 _{APN} [μM] |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| A12.002 |  | 0.7* |
| A12.003 |  | 0.8* |
| A12.004 |  | 2.7* |
| A12.005 |  | 5.0 |
| A12.006 |  | 5.6 |
| A12.007 |  | 6.3 |

| | | |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| A12.008 |  | 6.3 |
| A12.009 |  | 6.4 |
| A12.010 |  | 6.7 |
| A12.011 |  | 7.3 Chiral |
| A12.013 |  | 7.5 |
| A12.015 |  | 7.5 |

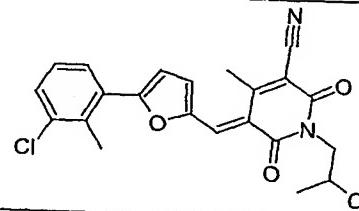
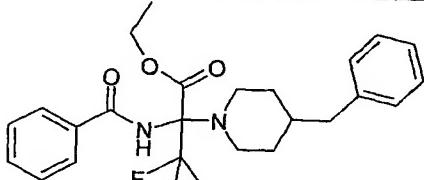
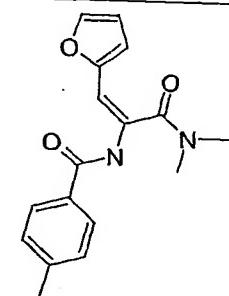
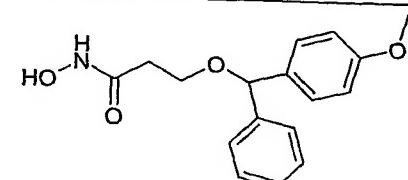
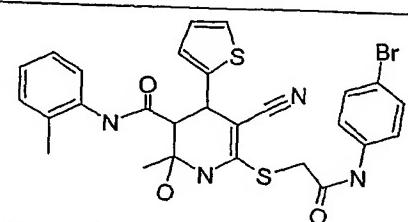
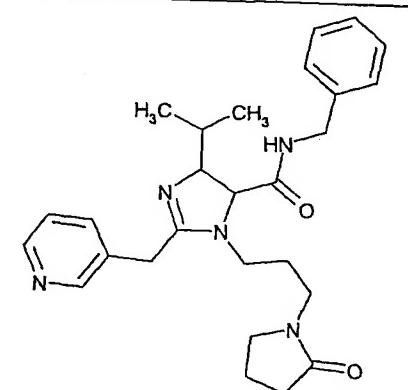
| | | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A12.016 |  | 8.6 |
| A12.017 |  | 8.6 |
| A12.018 |  | 9.7 |
| A12.019 |  | 11.0 |
| A12.021 |  | 11.5 |

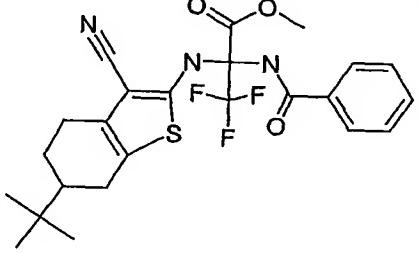
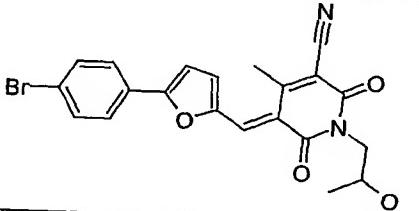
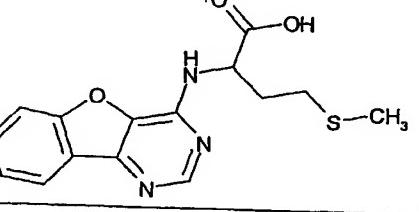
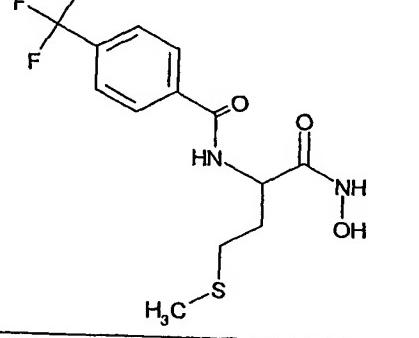
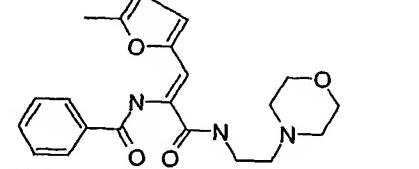
| | | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A12.022 |  | 23.8 |
| A12.023 |  | 11.8 |
| A12.024 |  | 12.0 |
| A12.025 |  | 13.1 |
| A12.026 |  | 13.4 |
| A12.027 |  | 14.1 |

| | | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A12.028 |  | 14.1 |
| A12.029 |  | 14.2 |
| A12.030 |  | 16.0 |
| A12.031 |  | 17.1 |
| A12.032 |  | 17.9 |
| A12.033 |  | 17.9 |
| A12.034 |  | 18.2 |

| | | |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A12.035 |  | 19.0 |
| A12.036 |  | 19.0 |
| A12.037 |  | 20.9 |
| A12.038 |  | 21.1 |
| A12.039 |  | 21.2 |

| | | |
|---------|--|------|
| A12.040 | | 21.7 |
| A12.041 | | 21.8 |
| A12.042 | | 23.0 |
| A12.044 | | 25.2 |
| A12.045 | | 26.9 |
| A12.047 | | 28.1 |

| | | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A12.048 |  | 28.6 |
| A12.049 |  | 29.9 |
| A12.052 |  | 32.5 |
| A12.053 |  | 33.0 |
| A12.054 |  | 33.9 |
| A12.055 |  | 34.0 |

| | | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A12.056 |  | 43.6 |
| A12.058 |  | 47.2* |
| A12.060 |  | 48.4 |
| A12.061 |  | 51.2 |
| A12.063 |  | 55.0 |

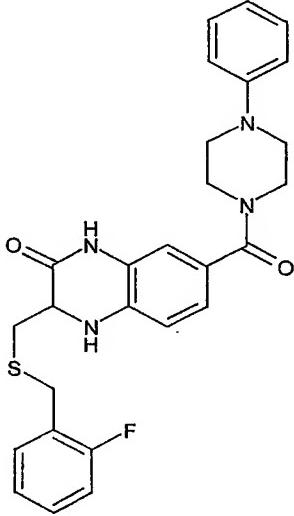
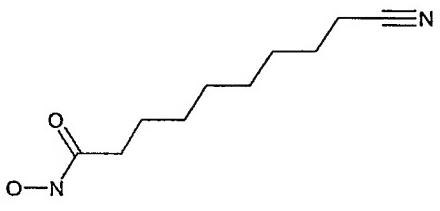
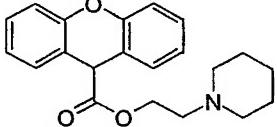
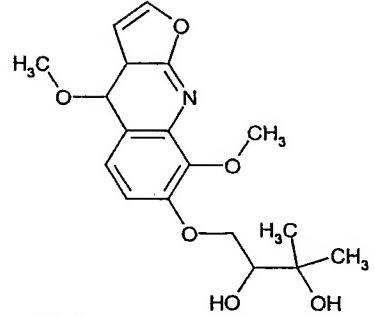
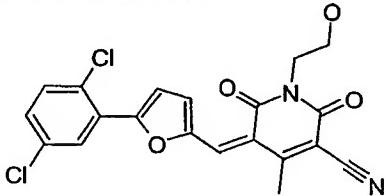
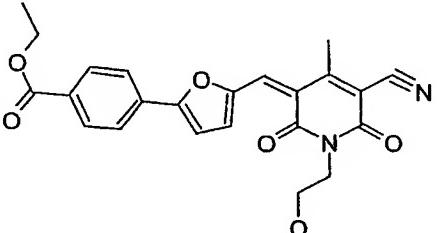
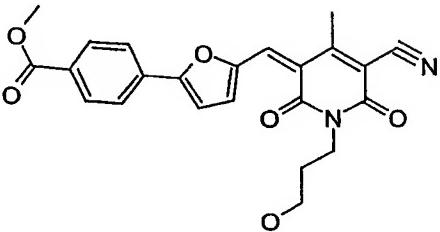
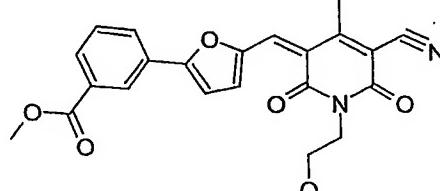
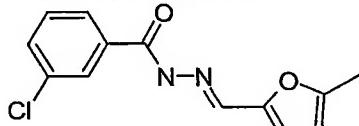
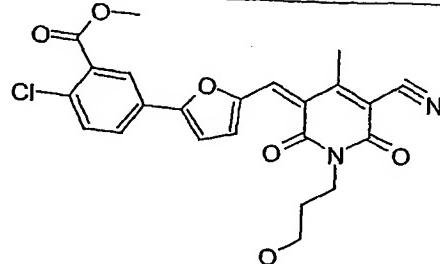
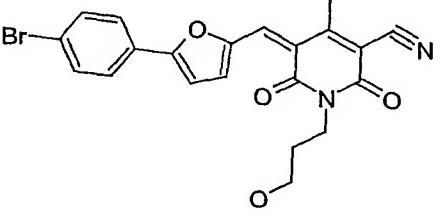
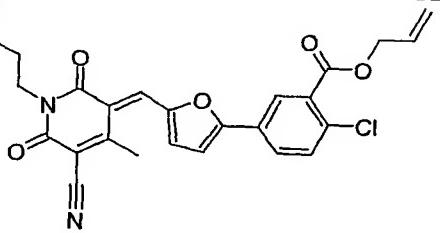
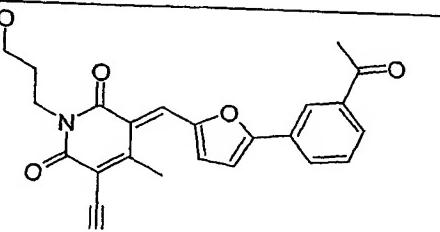
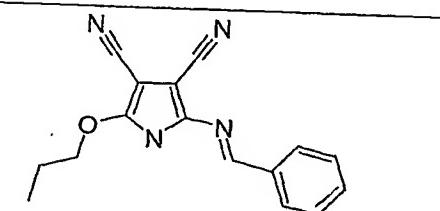
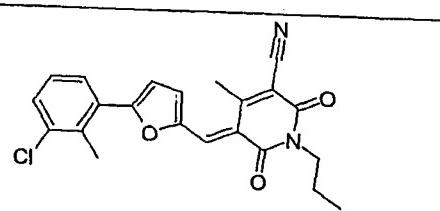
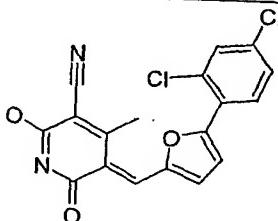
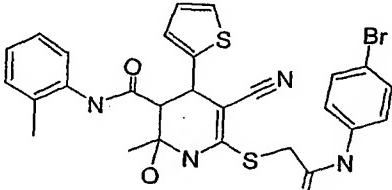
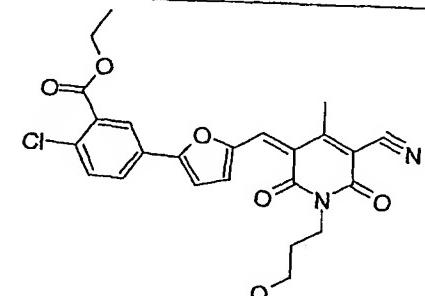
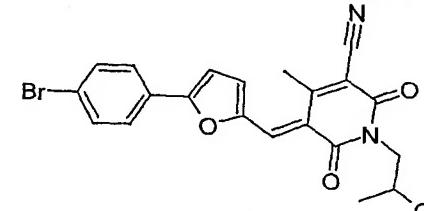
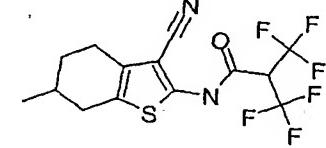
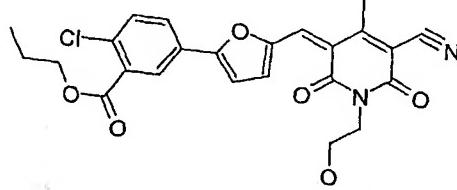
| | | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| A12.065 |  | 61.5 |
| A12.069 |  | 80.6 |
| A12.070 |  | 94.8 |
| A12.072 |  | 117.3* |

Table 13:

| Compound ID. | Structure | IC50 _{APN} [μM] |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| A13.001 |  | 1.2* |
| A13.002 |  | 2.7* |
| A13.003 |  | 5.0 |
| A13.004 |  | 6.3 |
| A13.005 |  | 10.5 |

| | | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| A13.006 |  | 15.2 |
| A13.007 |  | 16.0 |
| A13.008 |  | 18.1 |
| A13.009 |  | 18.2 |
| A13.010 |  | 20.0 |
| A13.011 |  | 20.8 |

| | | |
|---------|--|------|
| A13.012 | | 21.4 |
| A13.013 | | 28.1 |
| A13.014 | | 28.6 |
| A13.015 | | 29.3 |
| A13.016 | | 36.8 |
| A13.017 | | 32.0 |

| | | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A13.018 |  | 32.4 |
| A13.019 |  | 33.9 |
| A13.020 |  | 41.0 |
| A13.021 |  | 47.2* |
| A13.022 |  | 51.3 |
| A13.023 |  | 54.0 |

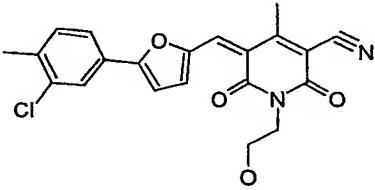
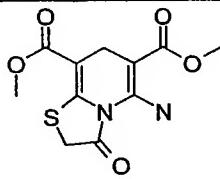
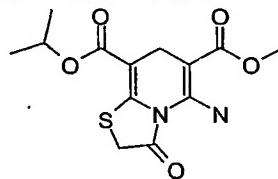
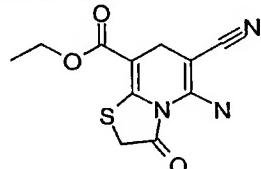
| | | |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A13.024 |  | 125.4 |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------|-------|

Table 14:

| Compound ID. | Structure | IC50 _{APN} [μM] |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| A14.001 |  | “positively very high active”, means beyond measurement-scale” |
| A14.002 |  | 5.9 |
| A14.003 |  | 23.1 |

Beispiel 2:

Therapeutische Wirkung der kombinierten Hemmung der Alanyl-Aminopeptidasen und analog wirkender Enzyme sowie der Dipeptidylpeptidase IV und analog wirkender Enzyme auf die Experimentelle Autoimmune Enzephalomyelitis (EAE) der Maus als Tiermodell der Multiplen Sklerose.

Die Erkrankung EAE wurde durch tägliche Injektion von SJL/J-Mäusen ($n = 10$) mit PLP139-151 (myelin antigen proteolipid protein peptide 139-151) induziert. Nach Ausbruch der Erkrankung erfolgte am 11. Tag nach Immunisierung eine therapeutische Intervention durch intraperitoneale Injektion von jeweils 1 mg der Peptidase-Inhibitoren am ersten Tag und weiteren Injektionen von 0,5 mg der Inhibitoren jeden zweiten Tag. Die Krankheitsscores [vD1] sind durch unterschiedlich stark ausgeprägte Lähmungsgrade definiert. Gesunde Tiere haben den Krankheitsscore 0. Als Alanyl-Aminopeptidase-Inhibitor wurde Actinonin, als Dipeptidylpeptidase-IV-Inhibitor Lys[Z(NO₂)]-Pyrrolidid verwendet. Die Behandlung erfolgte über 46 Tage nach Immunisierung. Die Ergebnisse sind Figur 1 zu entnehmen. Die Kurvenverläufe belegen eindeutig einen stärksten und anhaltendsten [vD2] therapeutischen Effekt nach kombinierter Hemmung beider Peptidasen.

Beispiel 3:

Therapeutische Wirkung der kombinierten Hemmung der Alanyl-Aminopeptidasen und analog wirkender Enzyme sowie der Dipeptidylpeptidase IV und analog wirkender Enzyme auf die Dextransulfat-induzierte Colitis der Maus als Tiermodell für chronisch entzündliche Darmerkrankungen.

Eine vorwiegend das Colon betreffende Entzündung (äquivalent zum Krankheitsbild der Colitis ulcerosa am Menschen) wurde durch Verabreichung von 3% Natriumdextransulfat im Trinkwasser bei 8 Wochen alten, weiblichen Balb/c-Mäusen induziert. Nach 3 Tagen zeigen alle Tiere eine deutliche, erkrankungstypische Symptomatik.

Die Peptidase-Inhibitoren bzw. die Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung als Placebo wurden intraperitoneal ab Tag 5 an drei aufeinander folgenden Tage verabreicht. Der Schweregrad wird anhand eines anerkannten Bewertungssystems (Score) ermittelt. Dabei fließen folgende Parameter in die Bewertung ein: Stuhlkonsistenz (fest = 0 Punkte (Pkt.), pastös = 2 Pkt., flüssig/durchfallartig = 4 Pkt); Blutnachweis im Kot (negativ = 0 Pkt., okkult = 2 Pkt., deutlich sichtbar = 4 Pkt.); Gewichtsverlust (0-5% = 0 Pkt., 5-10% = 1 Pkt., 10-15% = 2 Pkt., 15-20% = 3 Pkt., <20% = 4 Pkt.). Gesunde Tiere haben einen Score-Wert von 0 Punkten, maximal erreichbar sind 12 Punkte. Ab einem Scorewert von 10 Punkten ist die Erkrankung potentiell tödlich. Im Erkrankungsverlauf erhöht sich der Scorewert zunächst durch Veränderung der Stuhlparameter, im späteren Verlauf (ab Tag 5) führt der Gewichtsverlust zur Steigerung des Punktwertes. Figur 2 zeigt die Erkrankungsstärke bei unbehandelten und behandelten Tieren am Versuchstag 7 nach dreitägiger Therapie.

Bei Applikation von 10µg der einzelnen Inhibitoren (N=14 pro Gruppe, siehe Legende) wurde eine leichte, jedoch nicht signifikante Verringerung des Erkrankungsschweregrades erzielt (-16,5% durch Actinonin; -12,3% durch Lys[Z(NO₂)]-Pyrrololidid). Bei i.p.-Applikation einer Kombination beider Peptidaseinhibitoren erfolgte eine statistisch signifikante ($p=0,00189$) Verbesserung des Erkrankungsschweregrades um 40%.

Beispiel 4:

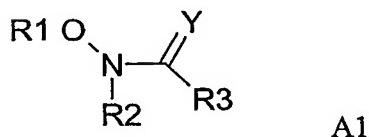
Therapeutische Wirkung der kombinierten Hemmung der Alanyl-Aminopeptidasen und analog wirkender Enzyme sowie der Dipeptidylpeptidase IV und analog wirkender Enzyme auf das Ovalbumin-induzierten Asthma bronchiale der Maus als Tiermodell für das humanen Asthma bronchiale. Dargestellt ist der Einfluß der kombinierten Peptidase-Hemmung auf den Abfalls des mittelexpiratorischen Flusses EF 50 als Maß der Lungenfunktion (Figur 3 A) sowie auf die Eosinophilie als Charakteristikum der Entzündung der Lunge bei Asthma bronchiale (Figur 3 B).

Die Sensibilisierung für das Asthma bronchiale induzierende Antigen Ovalbumin erfolgte an weiblichen Balb/c-Mäusen durch intraperitoneale Gabe von je 10 µg Ovalbumin an den Tagen 0, 14 und 21. Am Tag 27/28 wurden die Tiere mit Ovalbumin inhalativ geboostert [vD3]. Nach intraperitonealer Applikation der Peptidase-Inhibitoren an den Tagen 28-35 erfolgte am Tag 35 eine intranasale Ovalbumin-Challenge und eine Überprüfung der allergischen Frühreaktion über die Lungenfunktion. Gemessen wurden der mittelexpiratorische Fluß EF50, das Atemzugvolumen, die Atemfrequenz und das Minutenvolumen sowie die Zahl der eosinophilen Granulozyten in der bronchoalveolären Lavage.

Für jede Versuchsgruppe wurden 8-10 Tiere eingesetzt. In der Abbildung sind beispielhaft die Wirkungen der Peptidase-Inhibitoren auf die Reduktion des Abfalls von EF50 zusammenge stellt. Sowohl der Alanyl-Aminopeptidase-Inhibitor Actinonin (Gruppe B; 0.1 mg) als auch der Dipeptidylpeptidase-Inhibitor Lys[Z(NO₂)]-pyrrololidid (Gruppe C; 0.1 mg) zeigten therapeutische Wirkungen. Signifikante therapeutische Effekte wurden allerdings nur mit Kombinationen beider Inhibitoren (Gruppe D; je 0,1 mg) erzielt. [vD4] Gruppe E repräsentiert Tiere, die nicht OVA-sensibilisiert wurden, jedoch ansonsten allen Prozeduren unterzogen wurden, die die Tiere der Gruppen A bis D durchlaufen haben. Es handelt sich bei dieser Gruppe somit um gesunde, nicht-allergische Tiere, die es aber ermöglichen Stress induzierte Effekte auf die Lungenfunktion kalkulieren zu können.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel A1

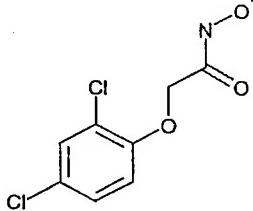
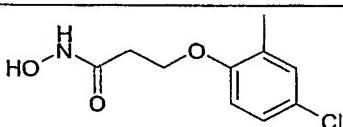
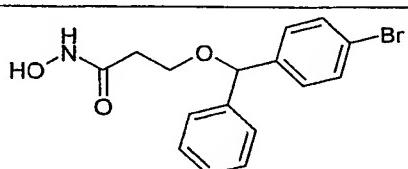
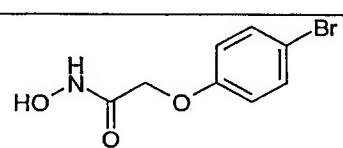
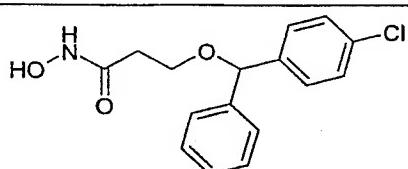
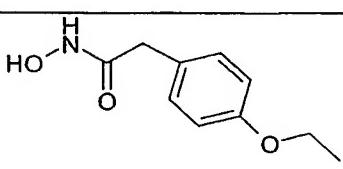


worin

- Y für O, S oder NR₄ steht;
- R₁, R₂, R₃ und R₄ gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A1 verbunden sind,
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A1 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel A1 nach Anspruch 1 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise, aber nicht ausschliesslich, gewählt sind aus der folgenden Gruppe A1 nach Table 1, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

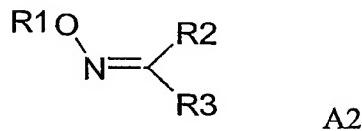
Table 1:

| Compound ID. | Structure |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A1.001 |  |
| A1.002 |  |
| A1.003 |  |
| A1.004 |  |
| A1.005 |  |
| A1.006 |  |

| | |
|--------|--|
| A1.007 | |
| A1.008 | |
| A1.009 | |
| A1.010 | |
| A1.011 | |
| A1.012 | |
| A1.013 | |

| | |
|--------|--|
| A1.014 | |
| A1.015 | |

3. Verbindungen der allgemeinen Formel A2



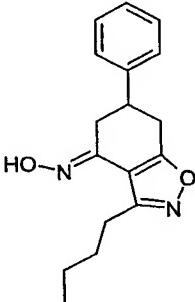
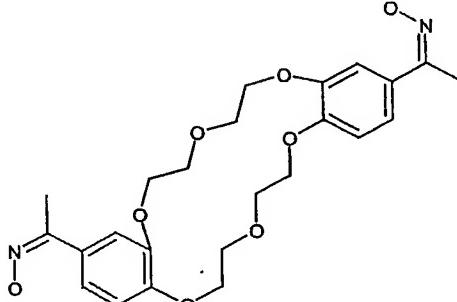
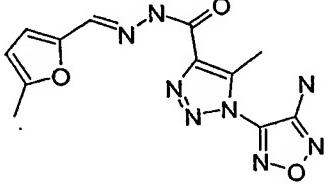
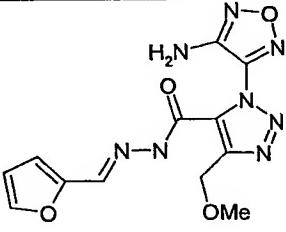
worin

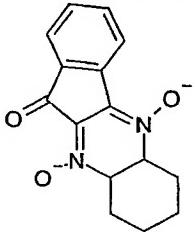
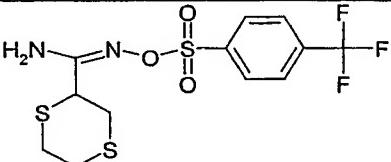
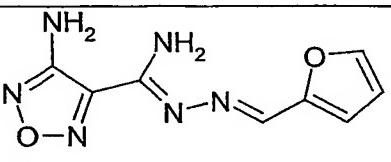
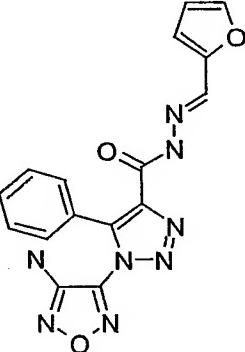
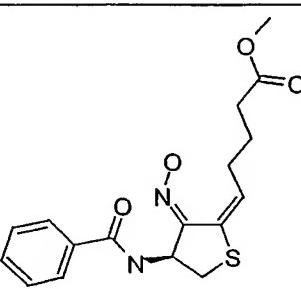
- R1, R2 und R3 gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂- Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A2 verbunden sind
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A2 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel A2 nach Anspruch 3 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise, aber nicht ausschliesslich, gewählt sind

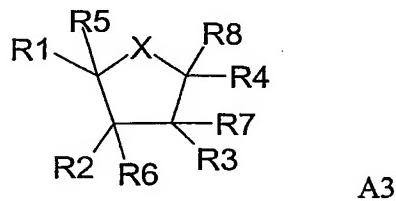
aus der folgenden Gruppe A2 nach Table 2, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

Table 2:

| Compound ID. | Structure |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A2.001 |  |
| A2.002 |  |
| A2.003 |  |
| A2.004 |  |

| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A2.005 |  |
| A2.006 |  |
| A2.007 |  |
| A2.008 |  |
| A2.010 |  |

5. Verbindungen der allgemeinen Formel A3

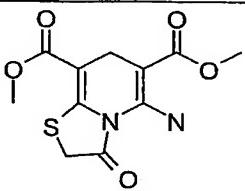
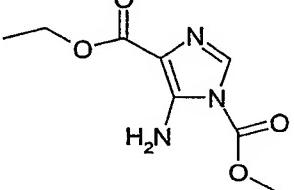
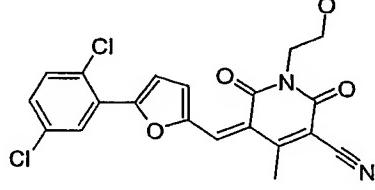
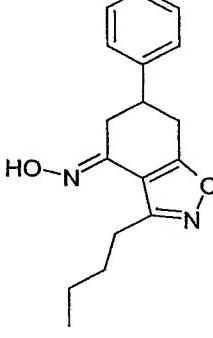
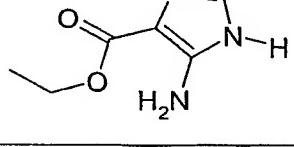
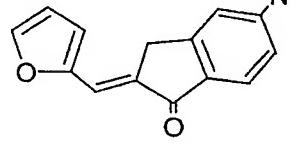


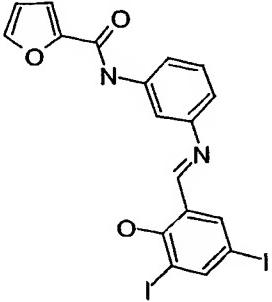
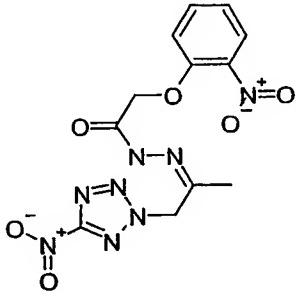
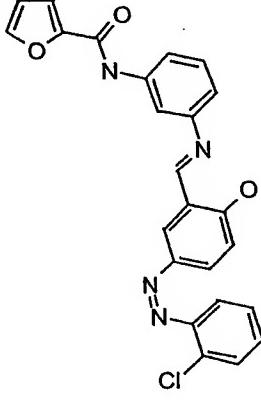
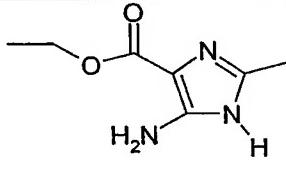
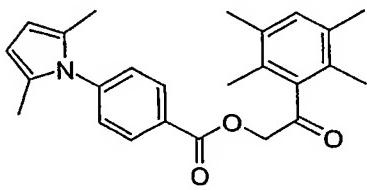
worin

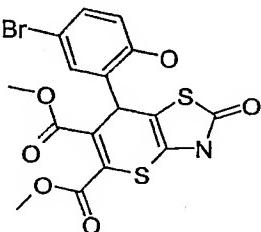
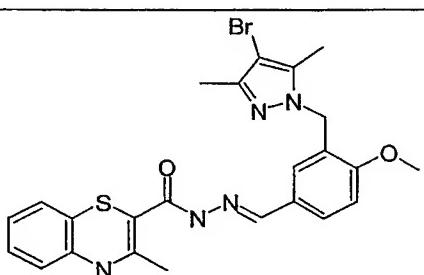
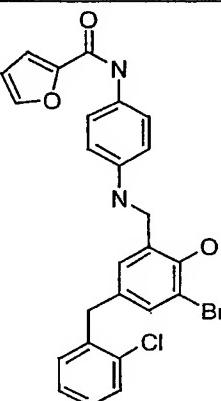
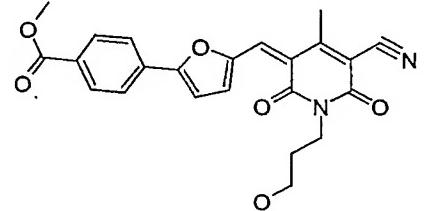
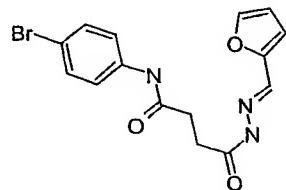
- X für O, S, NH oder NR₉ stehen kann;
- die Fünfring-Grundstruktur zusätzlich zu bis zu drei weitere Heteroatome entsprechend der Definition von X, die gleich oder verschieden sein können, enthalten kann;
- die Fünfring-Grundstruktur null bis zwei Doppelbindungen enthalten kann,
- R₁ bis R₉ gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂- Alkyl, C₂- bis C₁₂- Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂- Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A3 verbunden sind,
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A3 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

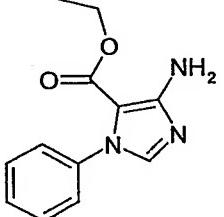
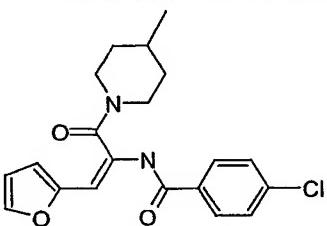
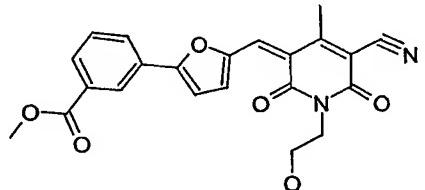
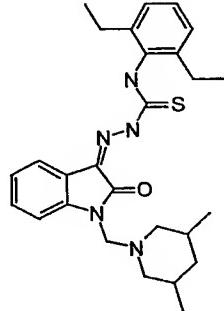
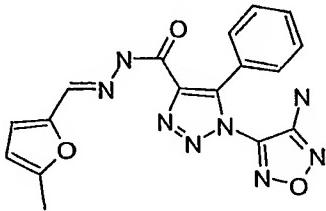
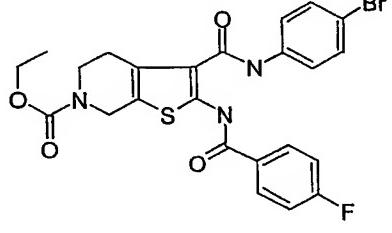
6. Verbindungen der allgemeinen Formel A3 nach Anspruch 5 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A3 nach Table 3, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

Table 3:

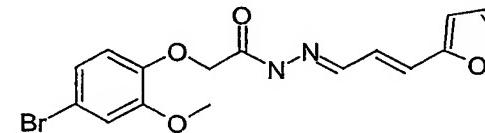
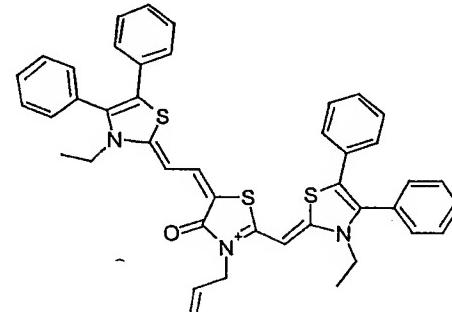
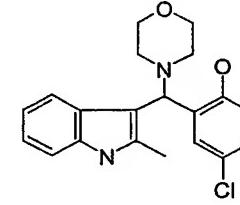
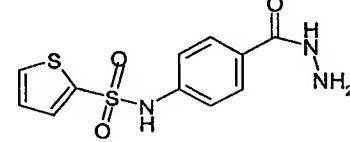
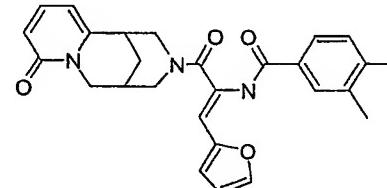
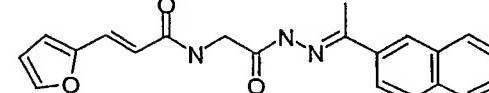
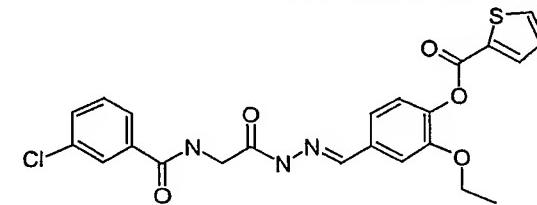
| Compound ID. | Structure |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.001 |  |
| A3.002 |  |
| A3.003 |  |
| A3.006 |  |
| A3.007 |  |
| A3.008 |  |

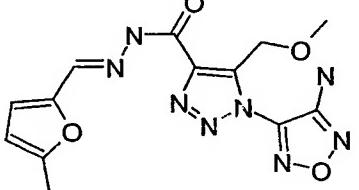
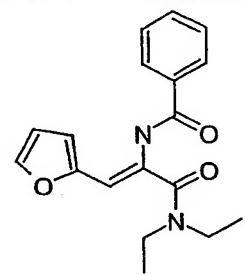
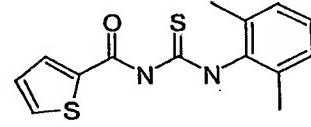
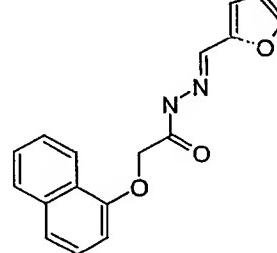
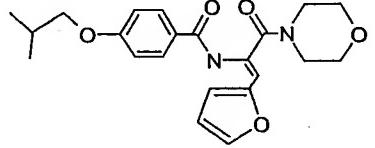
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.009 |  |
| A3.010 |  |
| A3.011 |  |
| A3.012 |  |
| A3.014 |  |

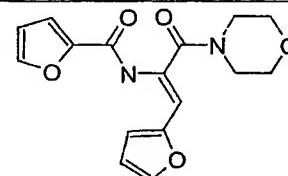
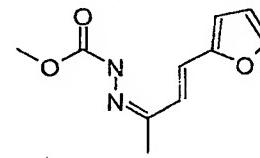
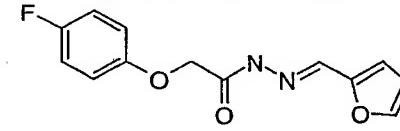
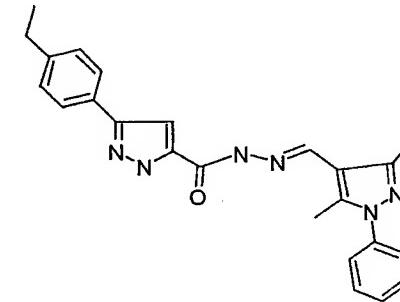
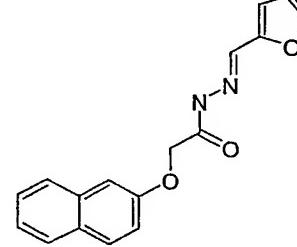
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.015 |  |
| A3.016 |  |
| A3.017 |  |
| A3.018 |  |
| A3.019 |  |

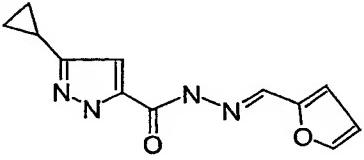
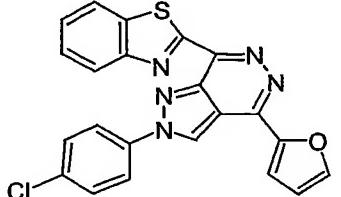
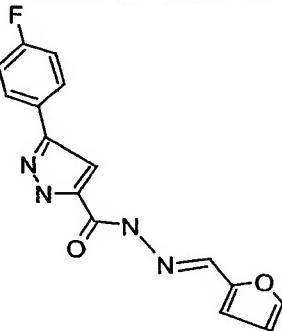
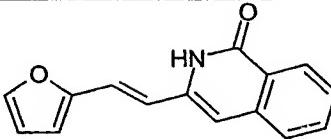
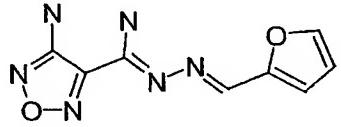
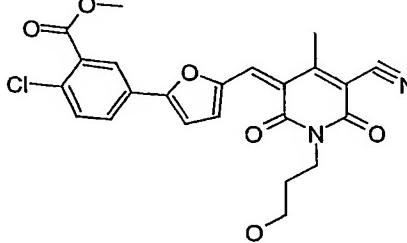
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.020 |  |
| A3.022 |  |
| A3.023 |  |
| A3.024 |  |
| A3.025 |  |
| A3.026 |  |

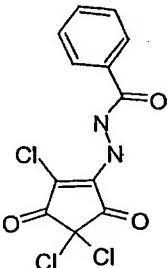
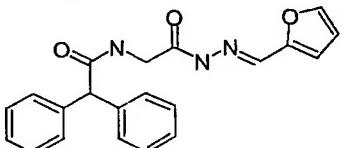
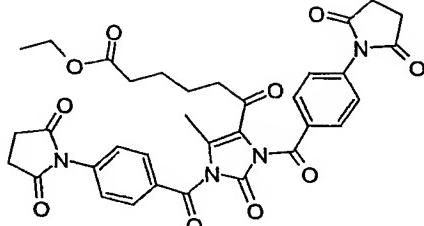
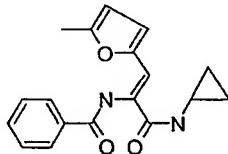
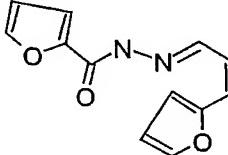
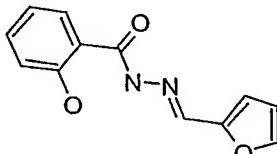
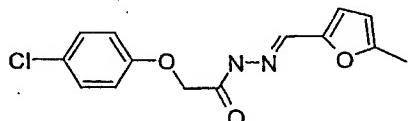
| | |
|--------|--|
| A3.027 | |
| A3.029 | |
| A3.030 | |
| A3.031 | |
| A3.032 | |
| A3.033 | |

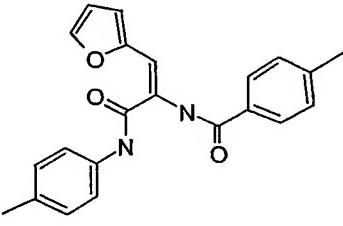
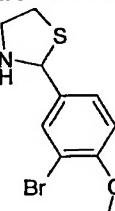
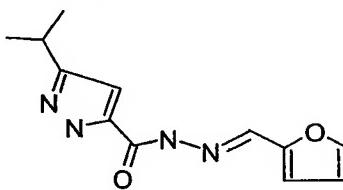
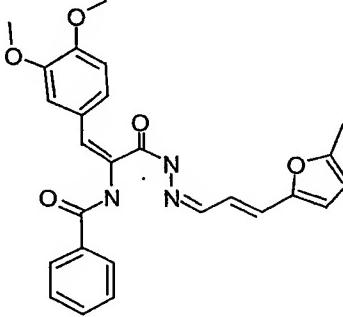
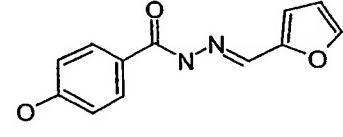
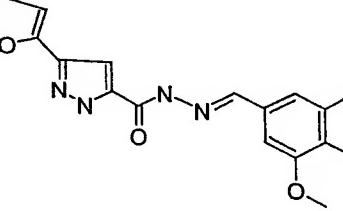
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.043 |  |
| A3.045 |  |
| A3.046 |  |
| A3.047 |  |
| A3.048 |  |
| A3.050 |  |
| A3.051 |  |

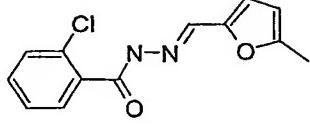
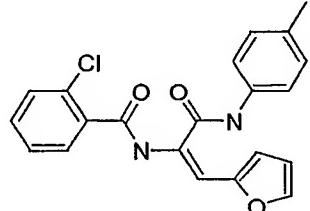
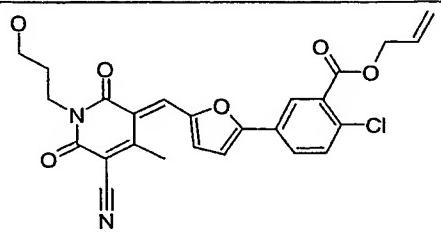
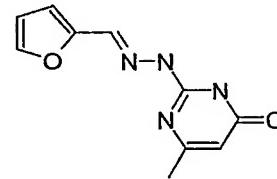
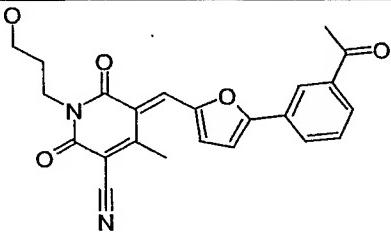
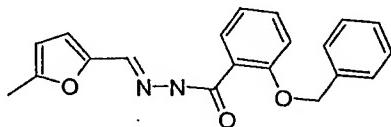
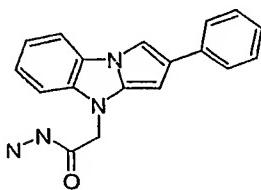
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.052 |  |
| A3.053 |  |
| A3.054 |  |
| A3.055 |  |
| A3.056 |  |
| A3.057 |  |

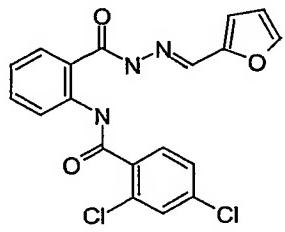
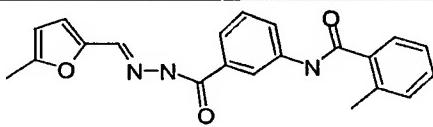
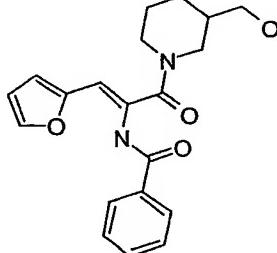
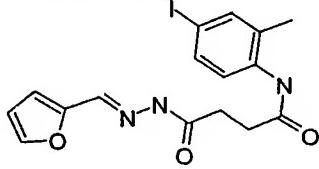
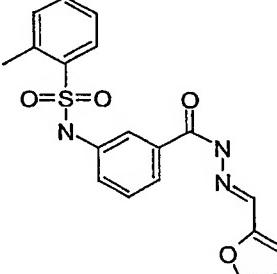
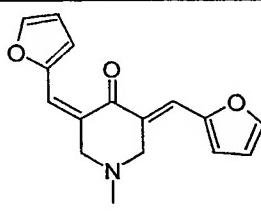
| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.058 |  |
| A3.059 |  |
| A3.060 |  |
| A3.061 |  |
| A3.062 |  |
| A3.063 |  |

| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.064 |  |
| A3.065 |  |
| A3.066 |  |
| A3.067 |  |
| A3.068 |  |
| A3.069 |  |

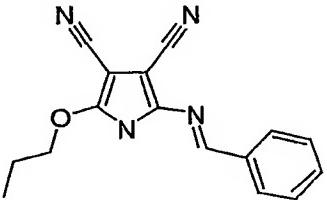
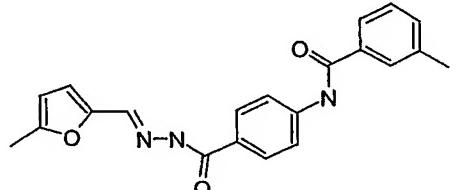
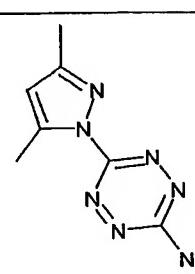
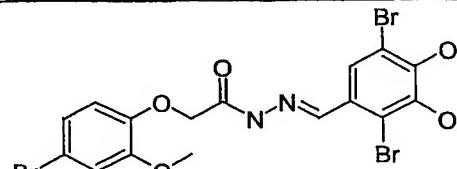
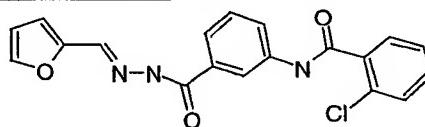
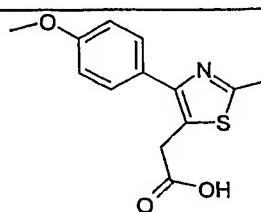
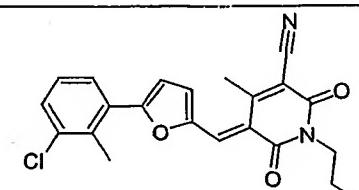
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.070 |  |
| A3.071 |  |
| A3.072 |  |
| A3.073 |  |
| A3.074 |  |
| A3.075 |  |
| A3.076 |  |

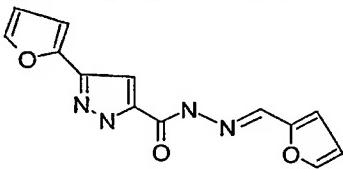
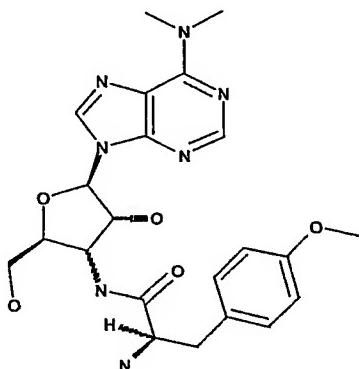
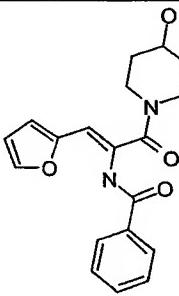
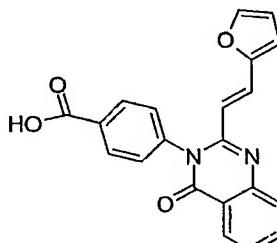
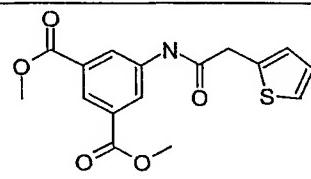
| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.077 |  |
| A3.078 |  |
| A3.080 |  |
| A3.081 |  |
| A3.082 |  |
| A3.083 |  |

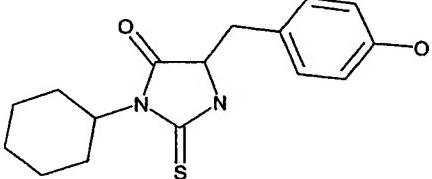
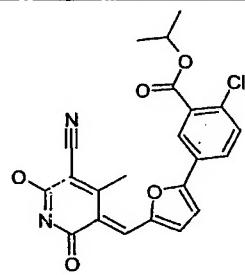
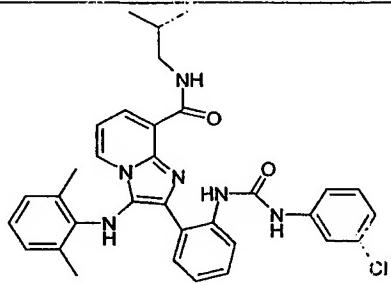
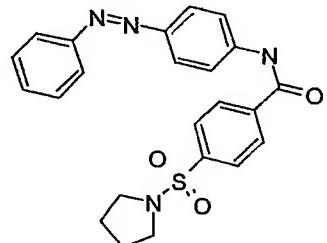
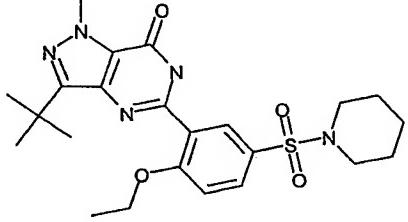
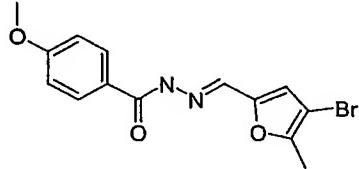
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.084 |  |
| A3.086 |  |
| A3.087 |  |
| A3.088 |  |
| A3.089 |  |
| A3.090 |  |
| A3.091 |  |

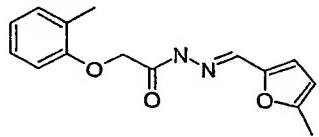
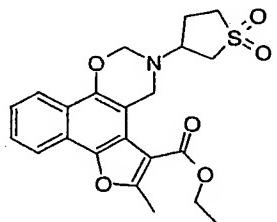
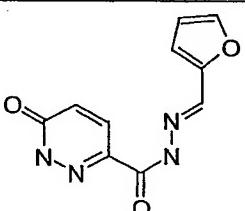
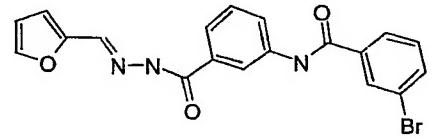
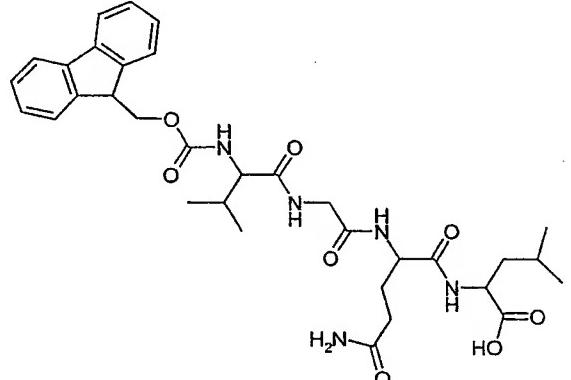
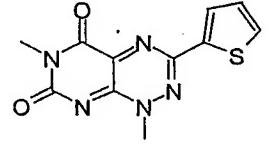
| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.092 |  |
| A3.093 |  |
| A3.094 |  |
| A3.095 |  |
| A3.097 |  |
| A3.098 |  |

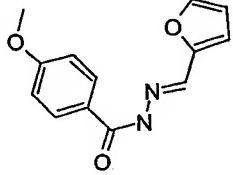
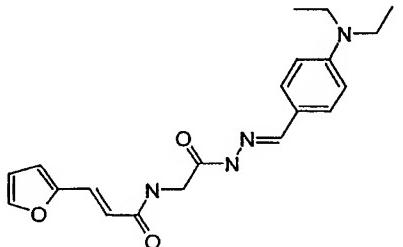
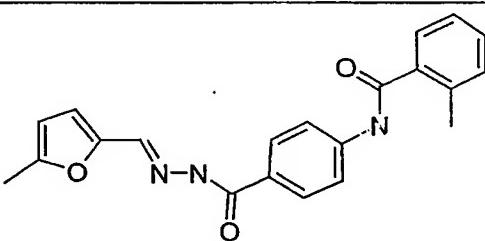
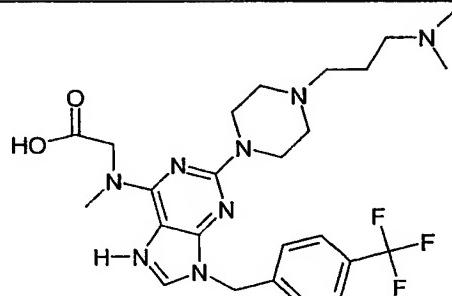
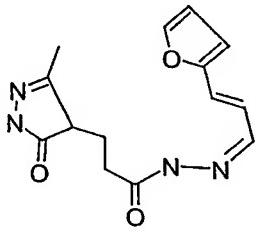
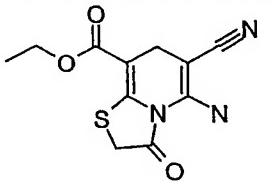
| | |
|--------|--|
| A3.099 | |
| A3.100 | |
| A3.101 | |
| A3.102 | |
| A3.103 | |
| A3.104 | |

| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.105 |  |
| A3.106 |  |
| A3.107 |  |
| A3.109 |  |
| A3.110 |  |
| A3.111 |  |
| A3.112 |  |

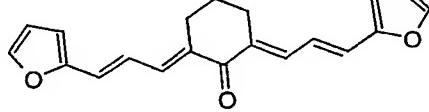
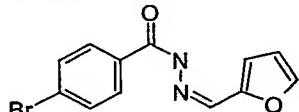
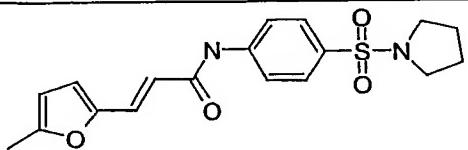
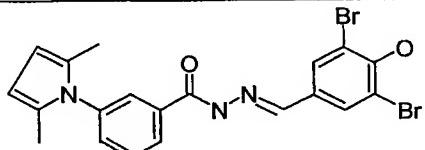
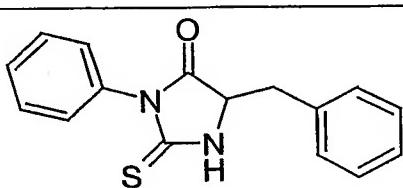
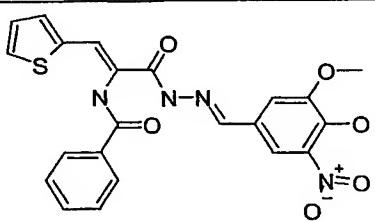
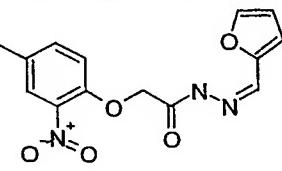
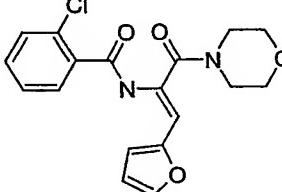
| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.113 |  |
| A3.114 |  |
| A3.115 |  |
| A3.116 |  |
| A3.117 |  |

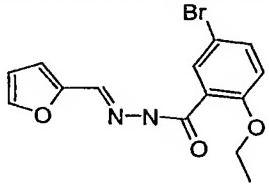
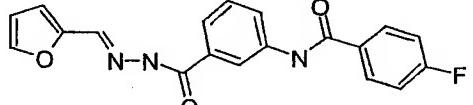
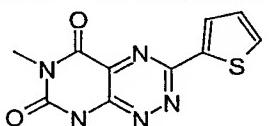
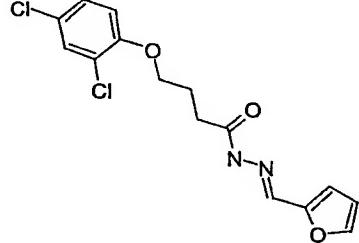
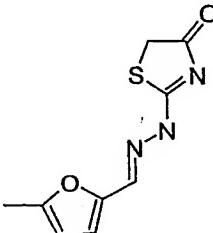
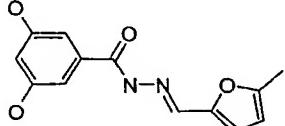
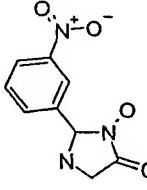
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.118 |  |
| A3.120 |  |
| A3.121 |  |
| A3.122 |  |
| A3.124 |  |
| A3.125 |  |

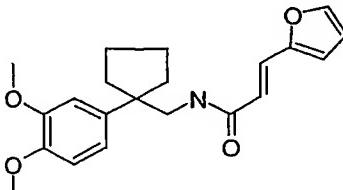
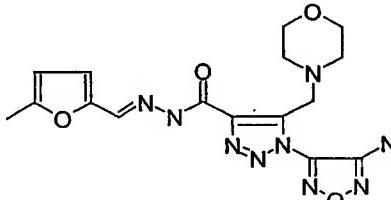
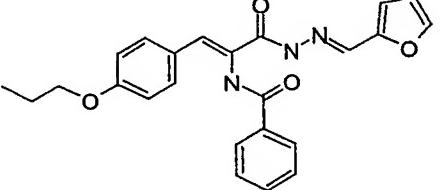
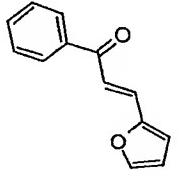
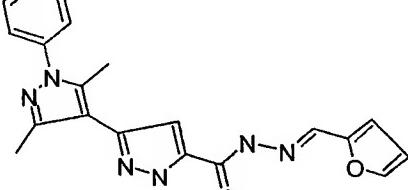
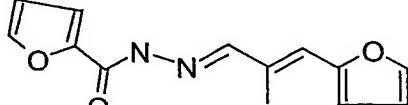
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.128 |  |
| A3.129 |  |
| A3.130 |  |
| A3.131 |  |
| A3.132 |  |
| A3.133 |  |

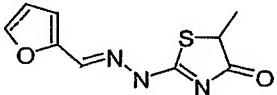
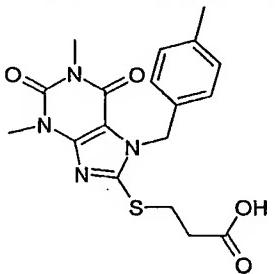
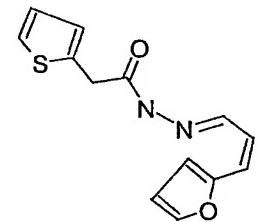
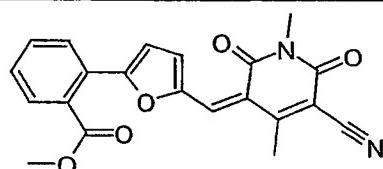
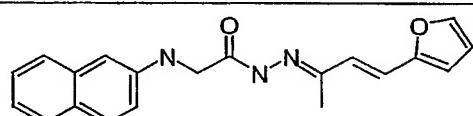
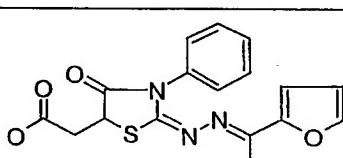
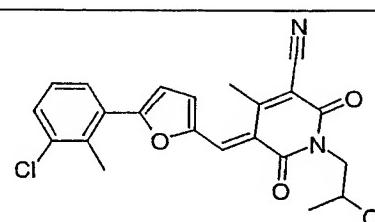
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.134 |  |
| A3.135 |  |
| A3.136 |  |
| A3.137 |  |
| A3.138 |  |
| A3.139 |  |

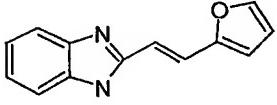
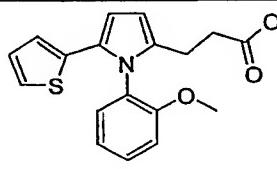
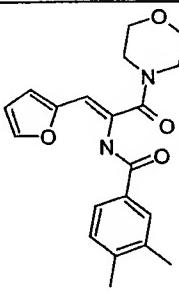
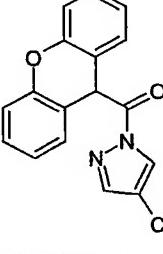
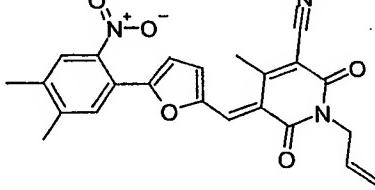
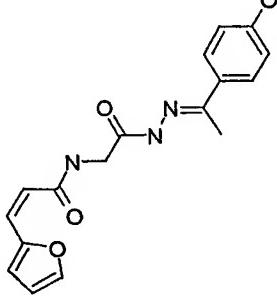
| | |
|--------|--|
| A3.140 | |
| A3.141 | |
| A3.142 | |
| A3.143 | |
| A3.144 | |
| A3.145 | |
| A3.146 | |

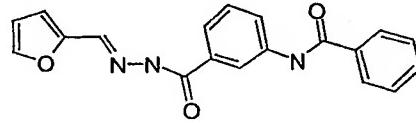
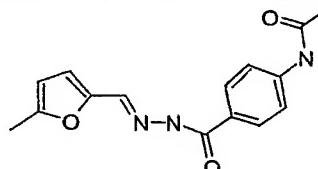
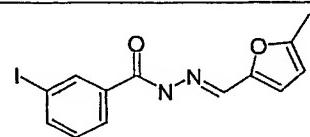
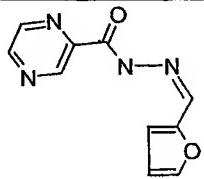
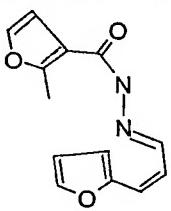
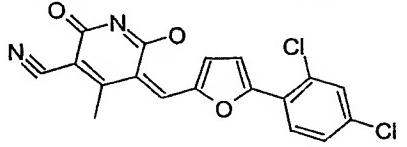
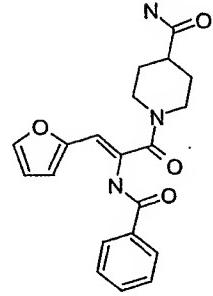
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.147 |  |
| A3.148 |  |
| A3.149 |  |
| A3.150 |  |
| A3.151 |  |
| A3.152 |  |
| A3.153 |  |
| A3.154 |  |

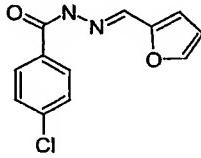
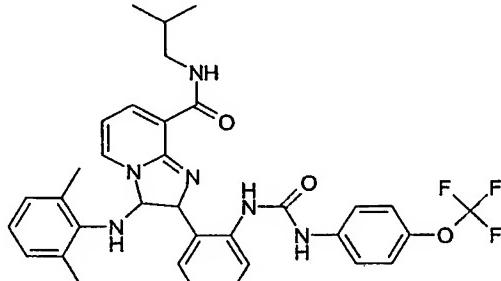
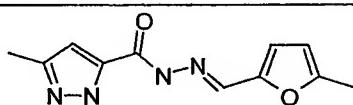
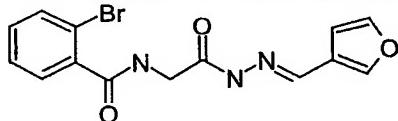
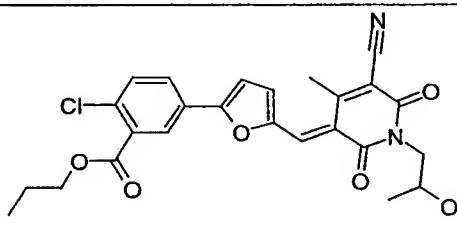
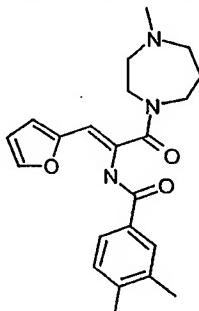
| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.155 |  |
| A3.156 |  |
| A3.157 |  |
| A3.158 |  |
| A3.159 |  |
| A3.160 |  |
| A3.161 |  |

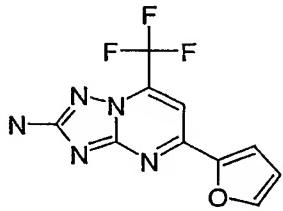
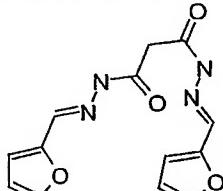
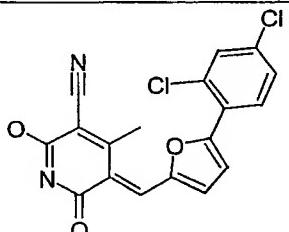
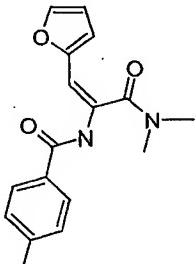
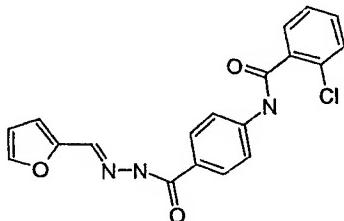
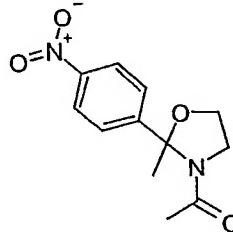
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.162 |  |
| A3.163 |  |
| A3.164 |  |
| A3.165 |  |
| A3.166 |  |
| A3.167 |  |
| A3.168 |  |

| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.169 |  |
| A3.170 |  |
| A3.171 |  |
| A3.172 |  |
| A3.173 |  |
| A3.174 |  |
| A3.175 |  |

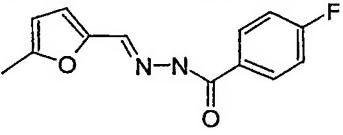
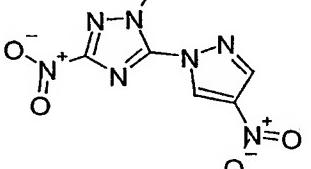
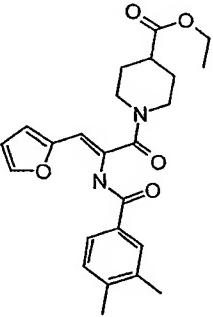
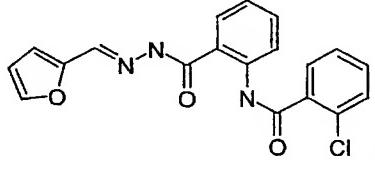
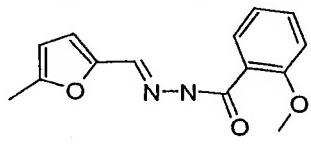
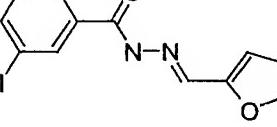
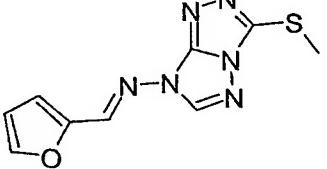
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.176 |  |
| A3.177 |  |
| A3.178 |  |
| A3.179 |  |
| A3.180 |  |
| A3.181 |  |

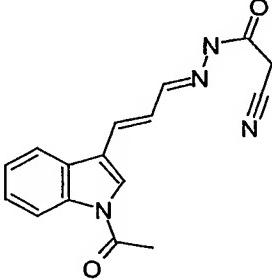
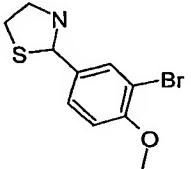
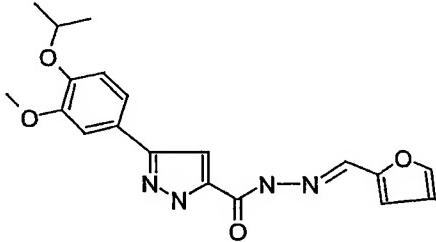
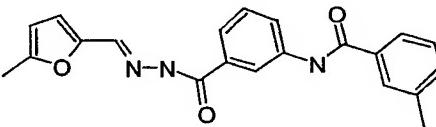
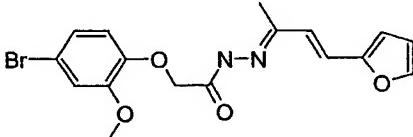
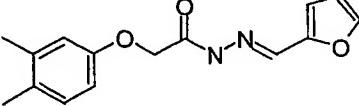
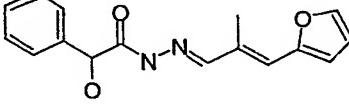
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.182 |  |
| A3.183 |  |
| A3.184 |  |
| A3.185 |  |
| A3.186 |  |
| A3.187 |  |
| A3.188 |  |

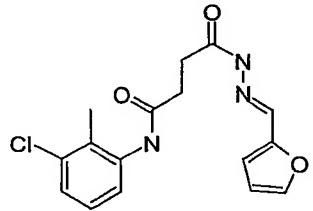
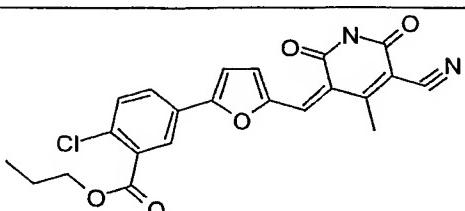
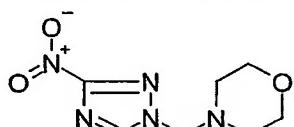
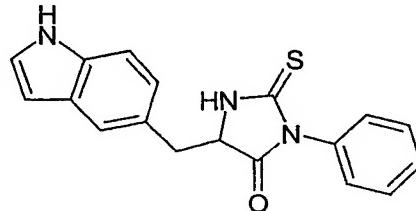
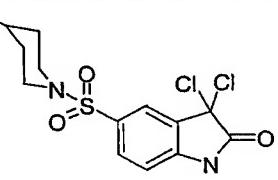
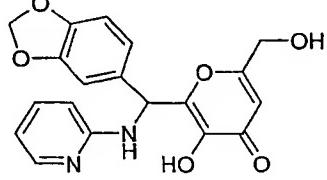
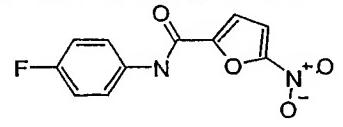
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.189 |  |
| A3.190 |  |
| A3.191 |  |
| A3.192 |  |
| A3.193 |  |
| A3.194 |  |

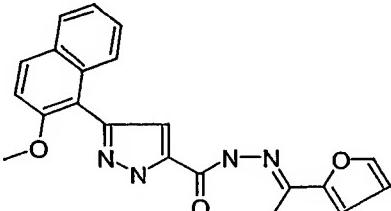
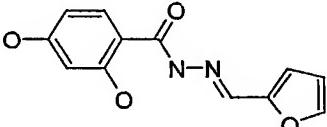
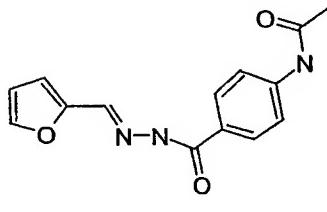
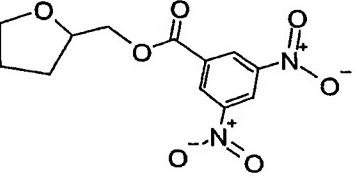
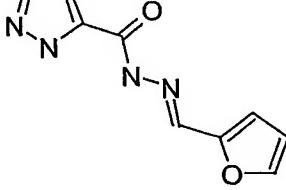
| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.195 |  |
| A3.196 |  |
| A3.197 |  |
| A3.198 |  |
| A3.199 |  |
| A3.200 |  |

| | |
|--------|--|
| A3.201 | |
| A3.202 | |
| A3.203 | |
| A3.204 | |
| A3.205 | |
| A3.206 | |

| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.207 |  |
| A3.208 |  |
| A3.209 |  |
| A3.210 |  |
| A3.211 |  |
| A3.212 |  |
| A3.213 |  |

| | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.214 |  |
| A3.215 |  |
| A3.216a |  |
| A3.216b |  |
| A3.217 |  |
| A3.218 |  |
| A3.219 |  |

| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.220 |  |
| A3.221 |  |
| A3.222 |  |
| A3.223 |  |
| A3.224 |  |
| A3.225 |  |
| A3.226 |  |

| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.227 |  |
| A3.228 |  |
| A3.229 |  |
| A3.230 |  |
| A3.231 |  |
| A3.232 |  |

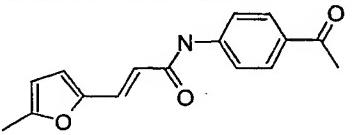
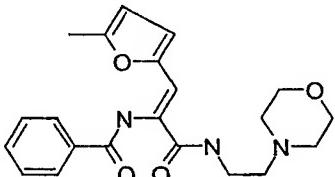
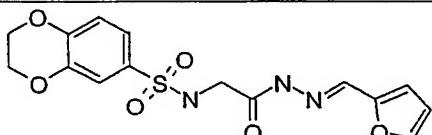
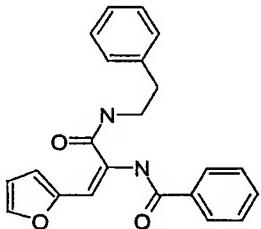
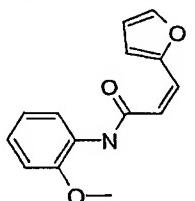
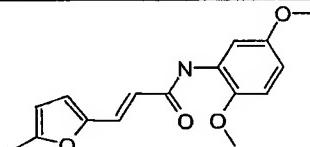
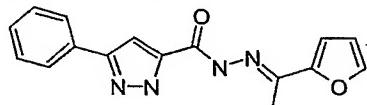
| | |
|--------|--|
| A3.239 | |
| A3.240 | |
| A3.241 | |
| A3.242 | |
| A3.243 | |
| A3.244 | |

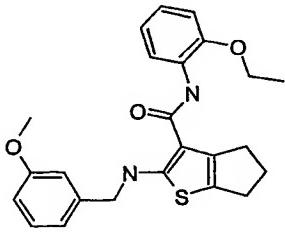
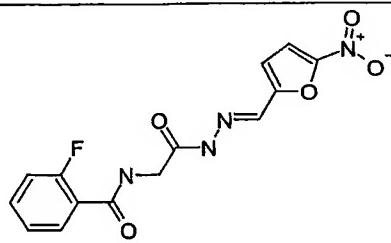
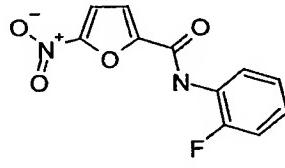
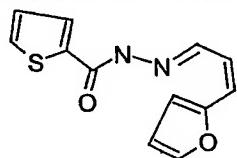
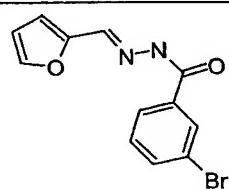
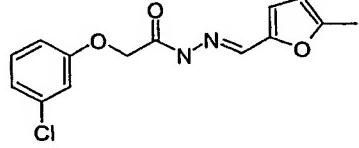
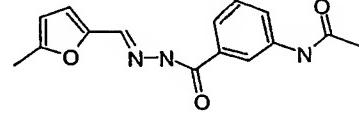
| | |
|--------|--|
| A3.245 | |
| A3.246 | |
| A3.247 | |
| A3.248 | |
| A3.249 | |
| A3.250 | |
| A3.251 | |

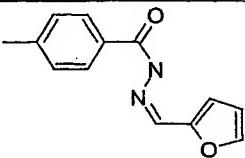
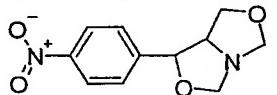
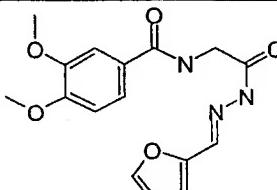
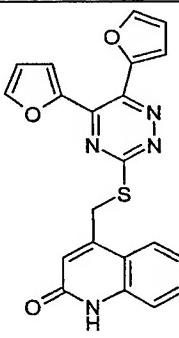
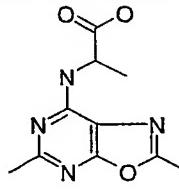
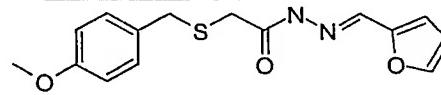
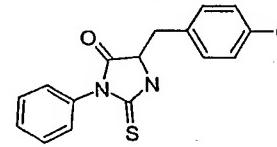
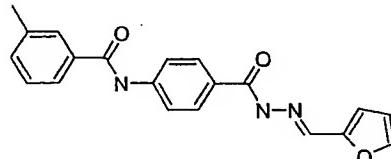
| | |
|--------|--|
| A3.252 | |
| A3.253 | |
| A3.254 | |
| A3.255 | |
| A3.256 | |
| A3.257 | |
| A3.258 | |

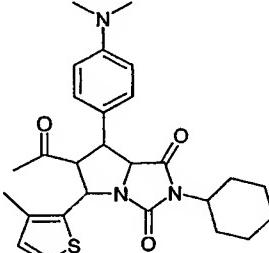
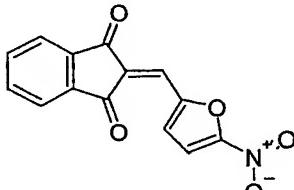
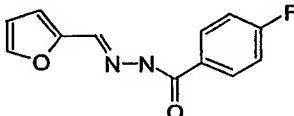
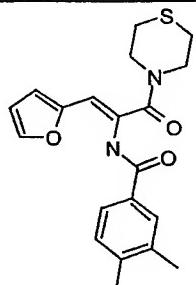
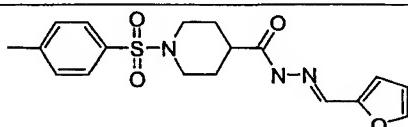
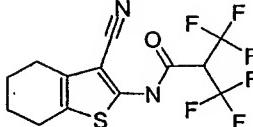
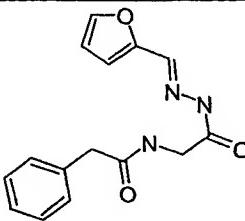
| | |
|--------|--|
| A3.259 | |
| A3.260 | |
| A3.261 | |
| A3.262 | |
| A3.263 | |
| A3.264 | |
| A3.265 | |

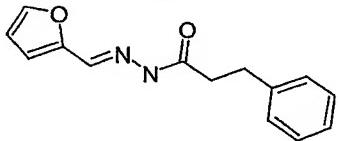
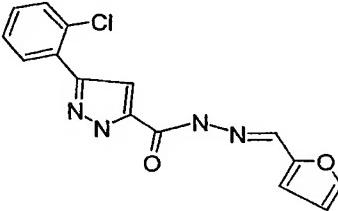
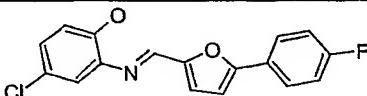
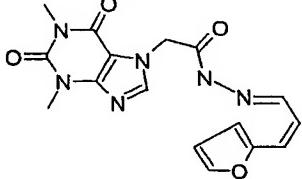
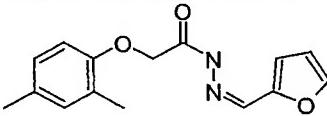
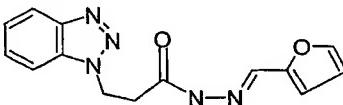
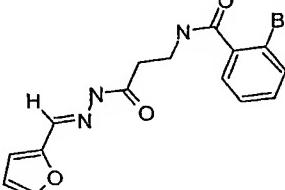
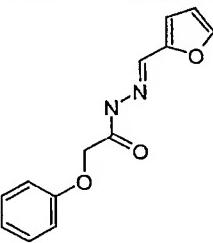
| | |
|--------|--|
| A3.266 | |
| A3.267 | |
| A3.268 | |
| A3.269 | |
| A3.270 | |
| A3.271 | |

| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.272 |  |
| A3.273 |  |
| A3.274 |  |
| A3.275 |  |
| A3.276 |  |
| A3.277 |  |
| A3.278 |  |

| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.279 |  |
| A3.280 |  |
| A3.281 |  |
| A3.282 |  |
| A3.283 |  |
| A3.284 |  |
| A3.285 |  |

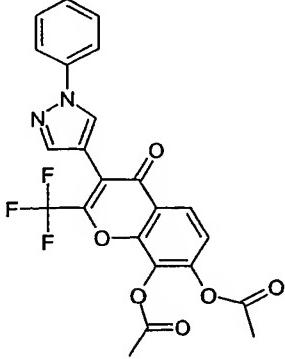
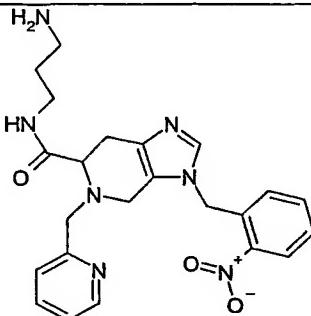
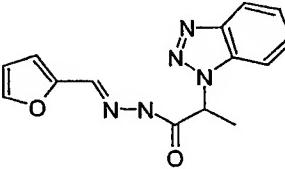
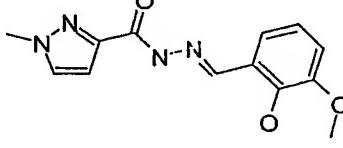
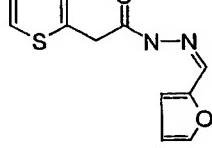
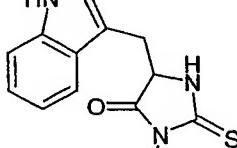
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.286 |  |
| A3.287 |  |
| A3.288 |  |
| A3.289 |  |
| A3.290 |  |
| A3.291 |  |
| A3.292 |  |
| A3.293 |  |

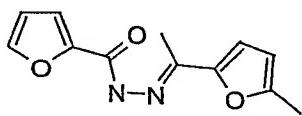
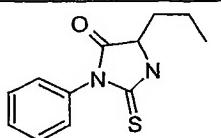
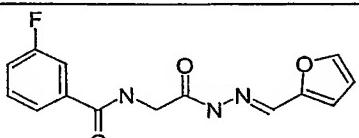
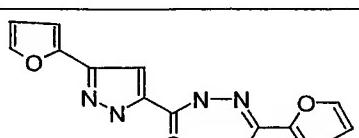
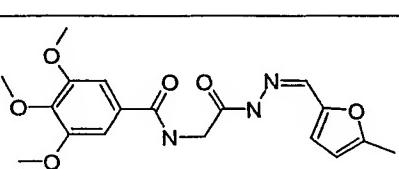
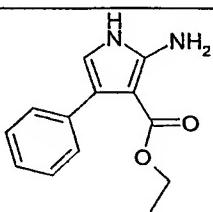
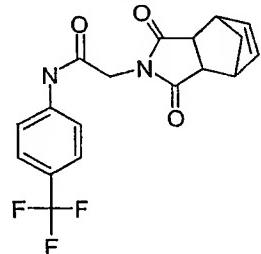
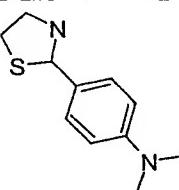
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.294 |  |
| A3.295 |  |
| A3.296 |  |
| A3.297 |  |
| A3.298 |  |
| A3.299 |  |
| A3.300 |  |

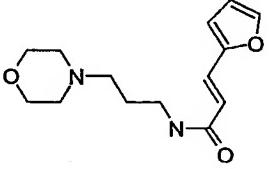
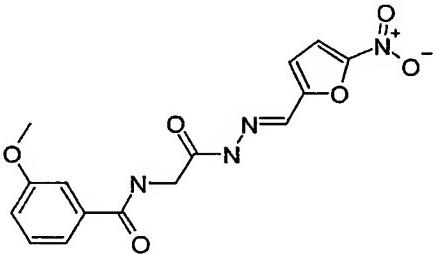
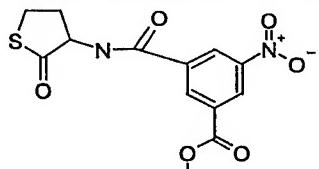
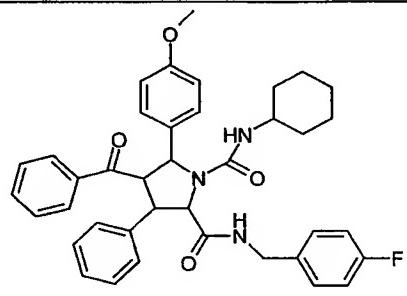
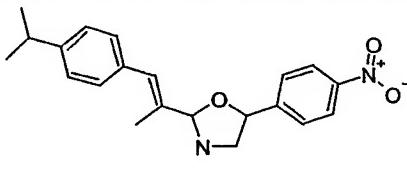
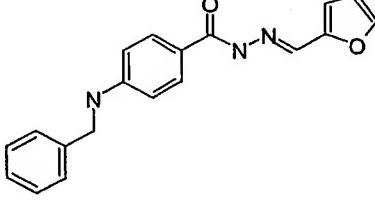
| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.302 |  |
| A3.303 |  |
| A3.305 |  |
| A3.307 |  |
| A3.309 |  |
| A3.310 |  |
| A3.311 |  |
| A3.312 |  |

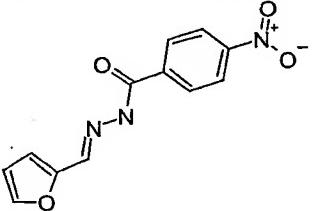
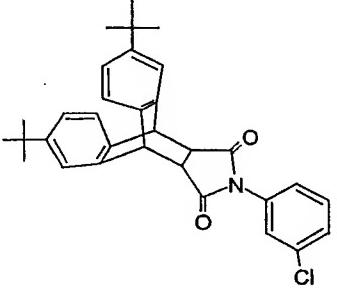
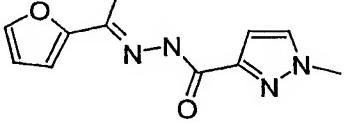
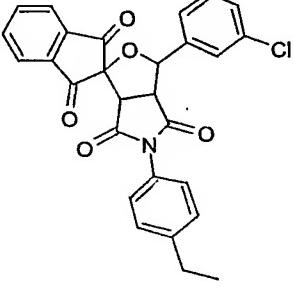
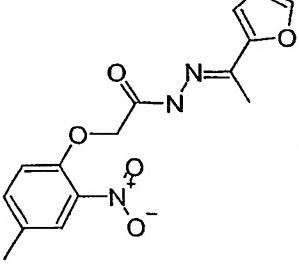
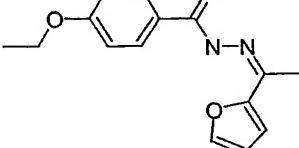
| | |
|--------|--|
| A3.313 | |
| A3.314 | |
| A3.315 | |
| A3.316 | |
| A3.317 | |
| A3.318 | |

| | |
|--------|--|
| A3.319 | |
| A3.320 | |
| A3.321 | |
| A3.322 | |
| A3.323 | |
| A3.324 | |

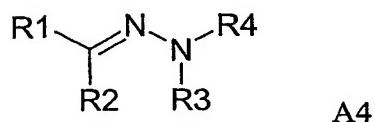
| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.325 |  |
| A3.326 |  |
| A3.327 |  |
| A3.328 |  |
| A3.329 |  |
| A3.330 |  |

| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.331 |  |
| A3.332 |  |
| A3.333 |  |
| A3.334 |  |
| A3.335 |  |
| A3.336 |  |
| A3.337 |  |
| A3.338 |  |

| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.339 |  |
| A3.340 |  |
| A3.341 |  |
| A3.342 |  |
| A3.345 |  |
| A3.346 |  |

| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A3.347 |  |
| A3.348 |  |
| A3.349 |  |
| A3.350 |  |
| A3.351 |  |
| A3.352 |  |

7. Verbindungen der allgemeinen Formel A4



worin

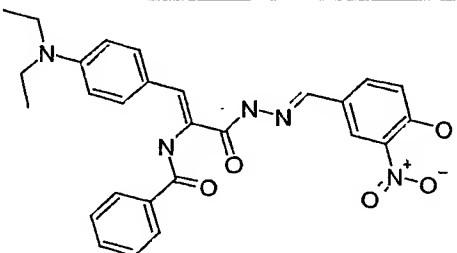
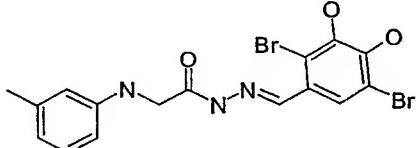
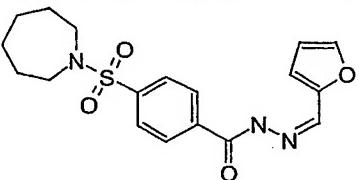
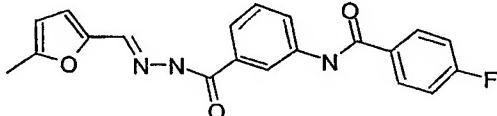
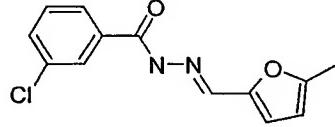
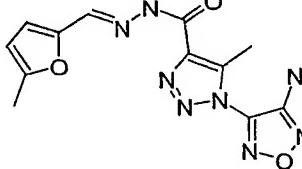
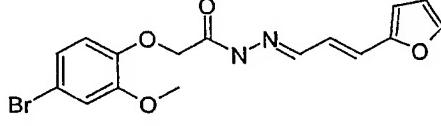
- R1, R2, R3 und R4 gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A4 verbunden sind
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A4 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

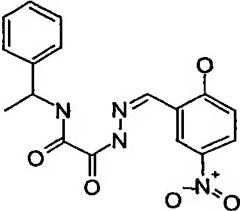
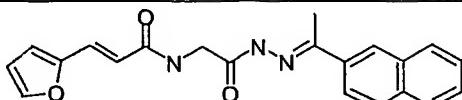
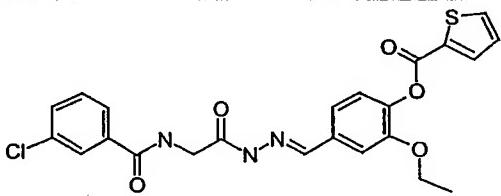
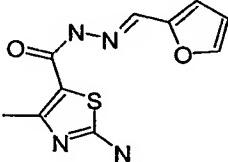
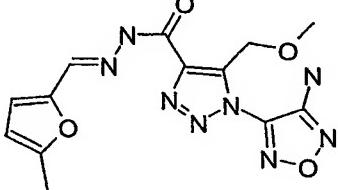
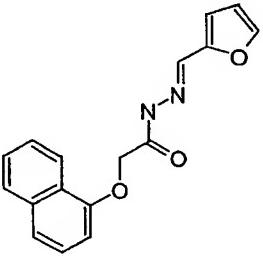
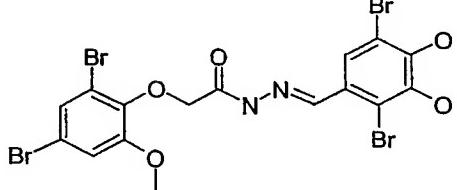
8. Verbindungen der allgemeinen Formel A4 nach Anspruch 7 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A4 nach Table 4, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

Table 4:

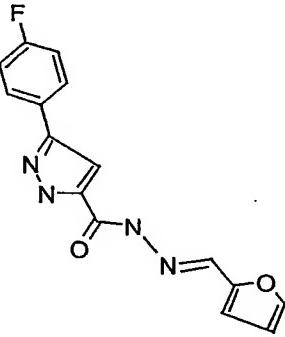
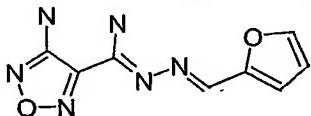
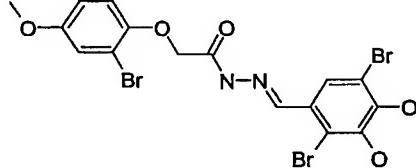
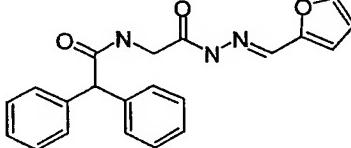
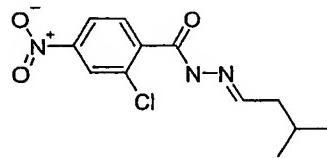
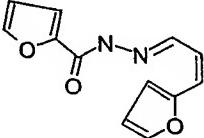
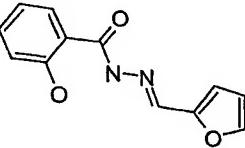
| Compound ID. | Structure |
|--------------|-----------|
| A4.001 | |
| A4.002 | |
| A4.003 | |
| A4.004 | |
| A4.005 | |

| | |
|--------|--|
| A4.006 | |
| A4.008 | |
| A4.009 | |

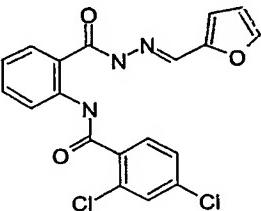
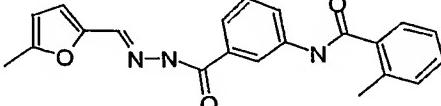
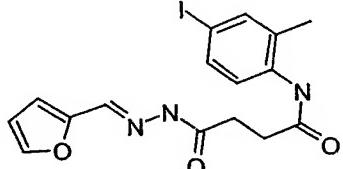
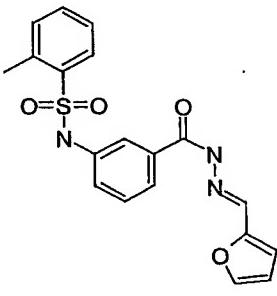
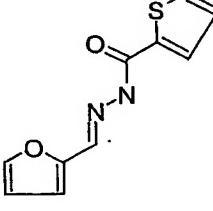
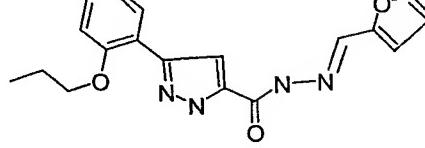
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A4.011 |  |
| A4.012 |  |
| A4.013 |  |
| A4.014 |  |
| A4.015 |  |
| A4.016 |  |
| A4.017 |  |

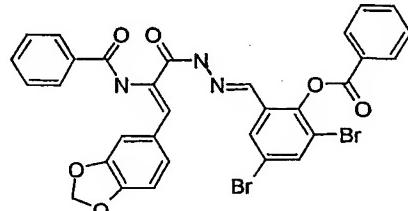
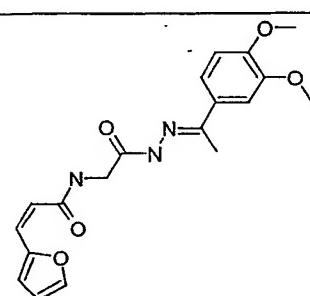
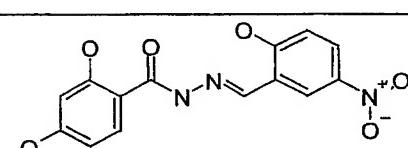
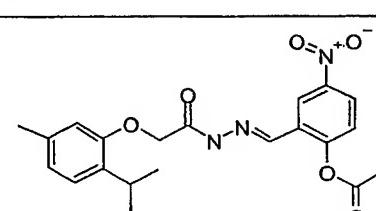
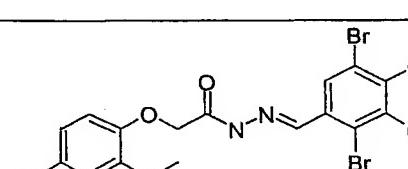
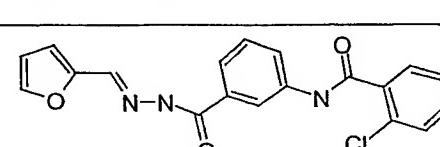
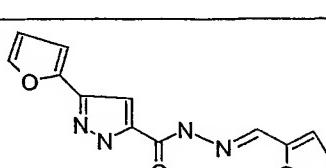
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A4.018 |  |
| A4.019 |  |
| A4.020 |  |
| A4.021 |  |
| A4.022 |  |
| A4.023 |  |
| A4.024 |  |

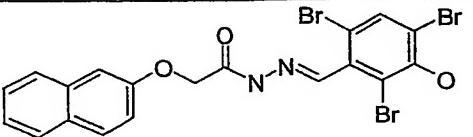
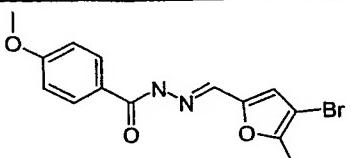
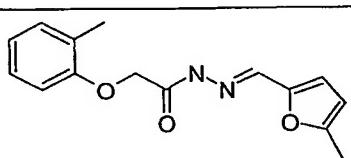
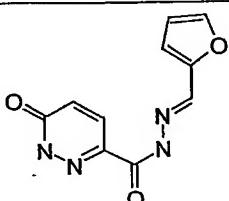
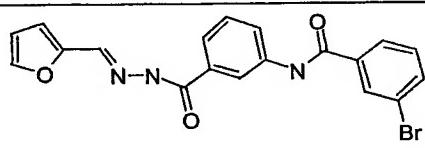
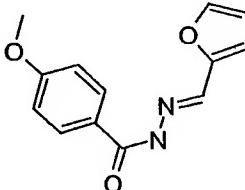
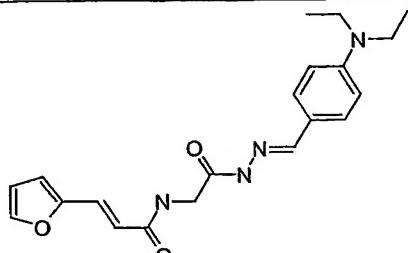
| | |
|--------|--|
| A4.025 | |
| A4.026 | |
| A4.027 | |
| A4.028 | |
| A4.029 | |
| A4.030 | |

| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A4.031 |  |
| A4.032 |  |
| A4.033 |  |
| A4.034 |  |
| A4.035 |  |
| A4.036 |  |
| A4.037 |  |

| | |
|--------|--|
| A4.038 | |
| A4.040 | |
| A4.041 | |
| A4.042 | |
| A4.043 | |
| A4.044 | |
| A4.045 | |

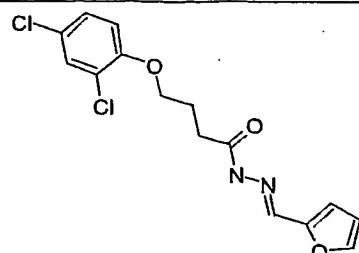
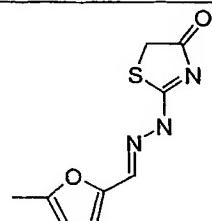
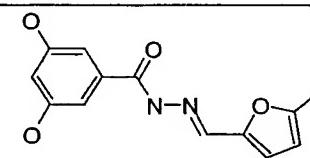
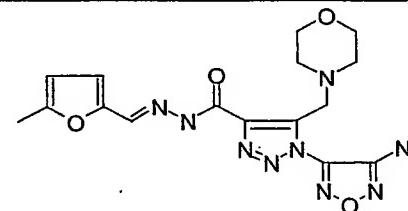
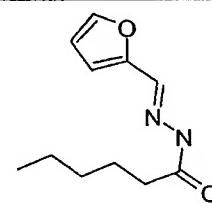
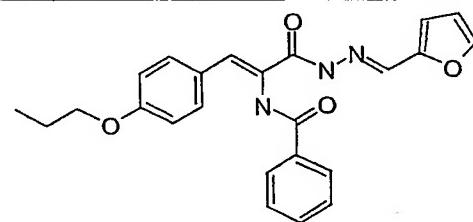
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A4.046 |  |
| A4.047 |  |
| A4.048 |  |
| A4.049 |  |
| A4.050 |  |
| A4.051 |  |

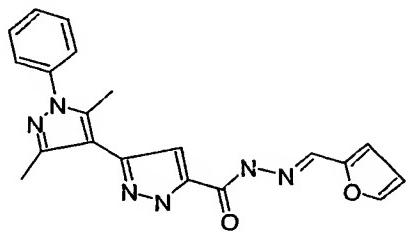
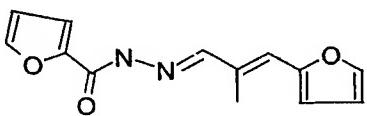
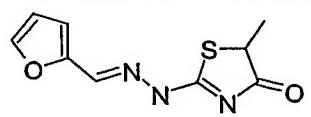
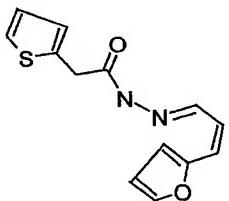
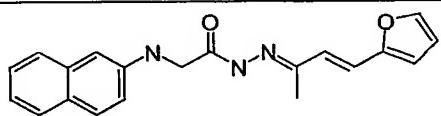
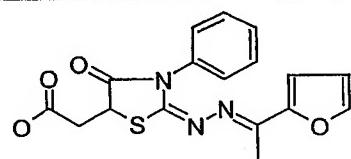
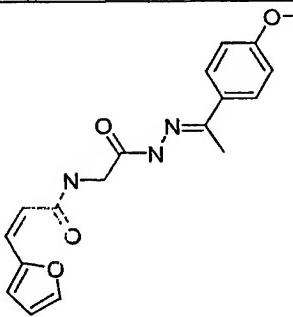
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A4.052 |  |
| A4.053 |  |
| A4.054 |  |
| A4.055 |  |
| A4.056 |  |
| A4.057 |  |
| A4.058 |  |

| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A4.059 |  |
| A4.060 |  |
| A4.061 |  |
| A4.063 |  |
| A4.064 |  |
| A4.065 |  |
| A4.066 |  |

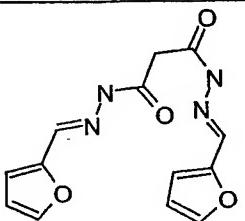
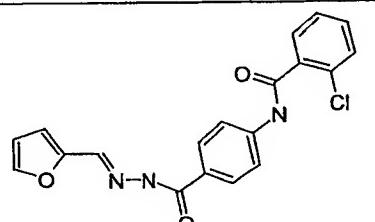
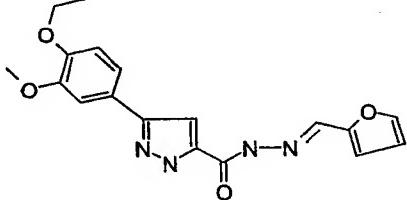
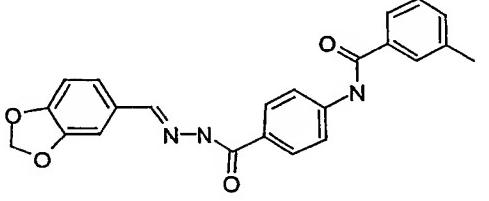
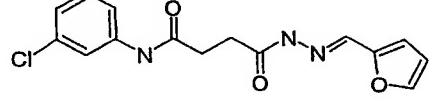
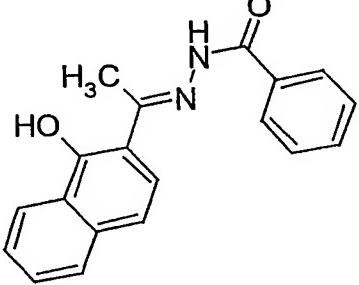
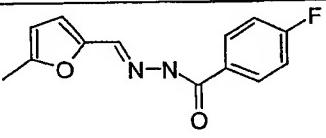
| | |
|--------|--|
| A4.067 | |
| A4.068 | |
| A4.069 | |
| A4.070 | |
| A4.071 | |
| A4.072 | |
| A4.073 | |

| | |
|--------|--|
| A4.074 | |
| A4.075 | |
| A4.076 | |
| A4.077 | |
| A4.078 | |
| A4.079 | |
| A4.080 | |

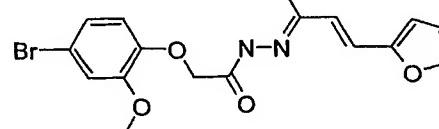
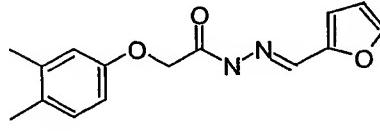
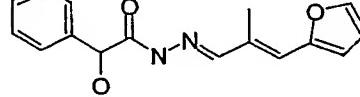
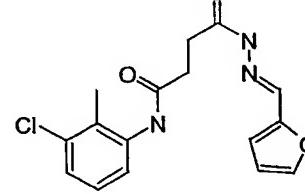
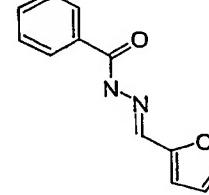
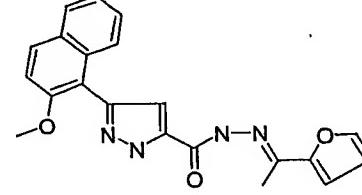
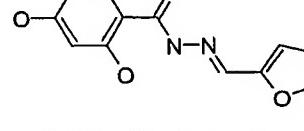
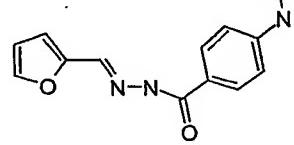
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A4.081 |  |
| A4.082 |  |
| A4.083 |  |
| A4.084 |  |
| A4.085 |  |
| A4.086 |  |

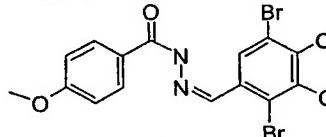
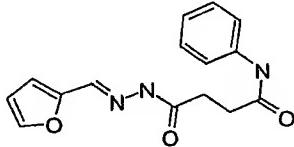
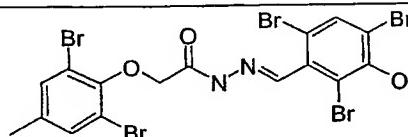
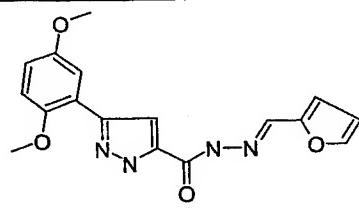
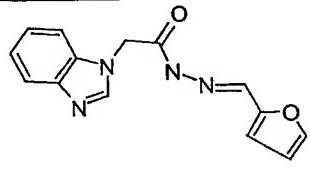
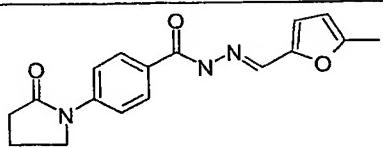
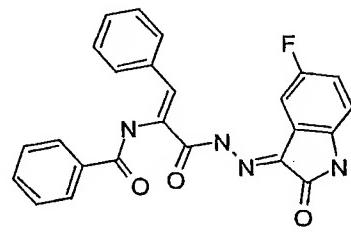
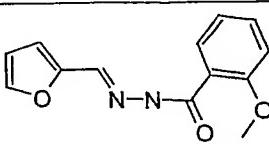
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A4.087 |  |
| A4.088 |  |
| A4.089 |  |
| A4.090 |  |
| A4.091 |  |
| A4.092 |  |
| A4.093 |  |

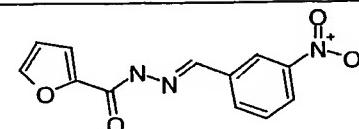
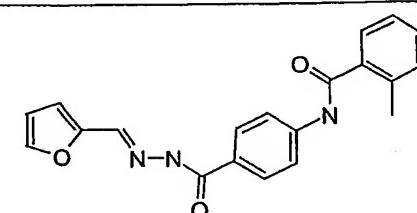
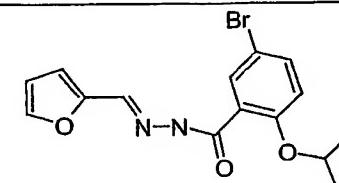
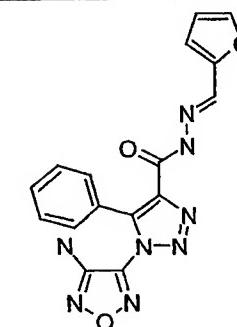
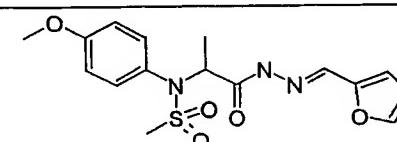
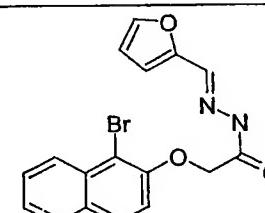
| | |
|--------|--|
| A4.094 | |
| A4.095 | |
| A4.096 | |
| A4.097 | |
| A4.098 | |
| A4.099 | |
| A4.100 | |
| A4.101 | |

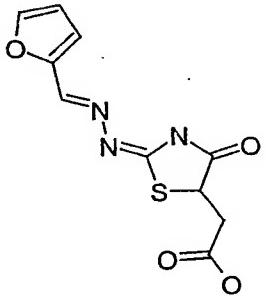
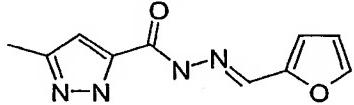
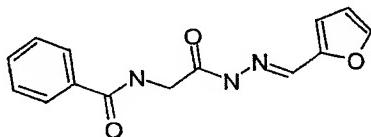
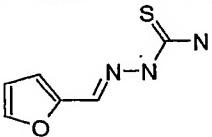
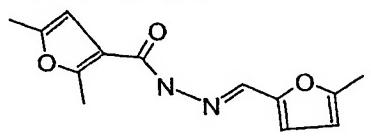
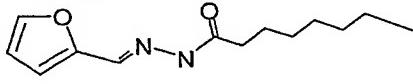
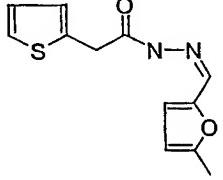
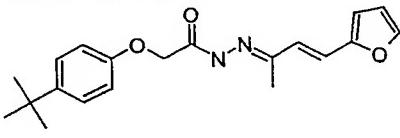
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A4.102 |  |
| A4.103 |  |
| A4.104 |  |
| A4.105 |  |
| A4.106 |  |
| A4.107 |  |
| A4.108 |  |

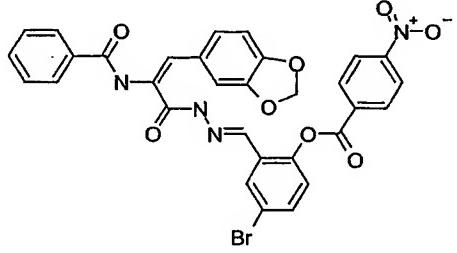
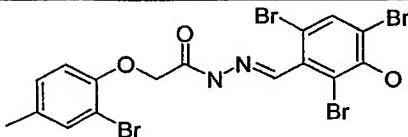
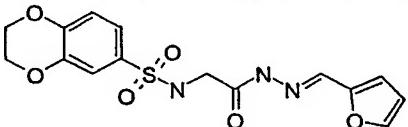
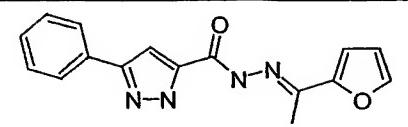
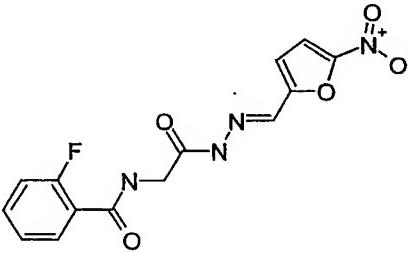
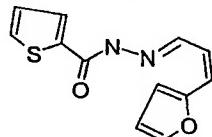
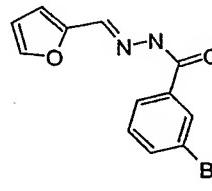
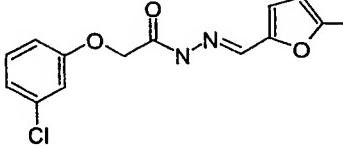
| | |
|--------|--|
| A4.109 | |
| A4.110 | |
| A4.111 | |
| A4.112 | |
| A4.113 | |
| A4.114 | |
| A4.115 | |

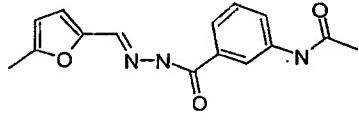
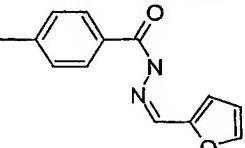
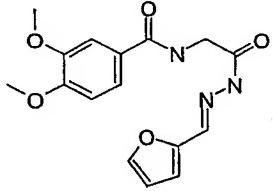
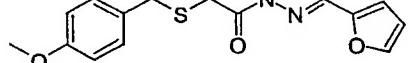
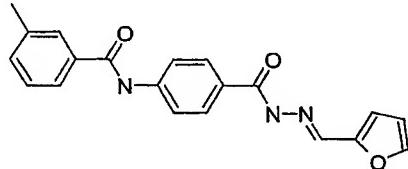
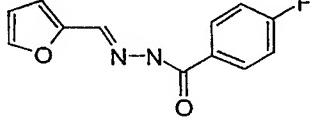
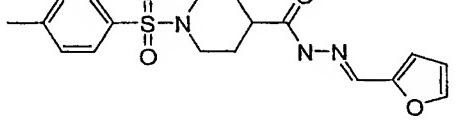
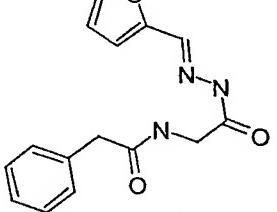
| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A4.116 |  |
| A4.117 |  |
| A4.118 |  |
| A4.119 |  |
| A4.120 |  |
| A4.121 |  |
| A4.122 |  |
| A4.123 |  |

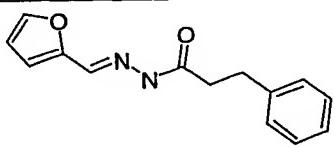
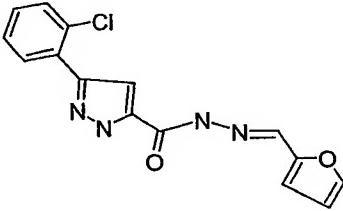
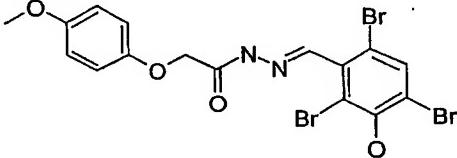
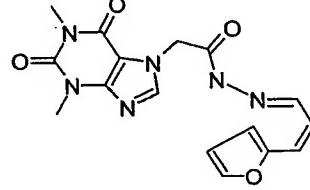
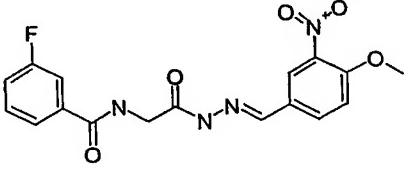
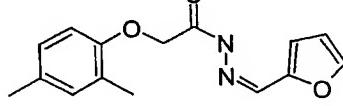
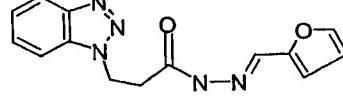
| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A4.124 |  |
| A4.125 |  |
| A4.126 |  |
| A4.127 |  |
| A4.128 |  |
| A4.129 |  |
| A4.130 |  |
| A4.131 |  |

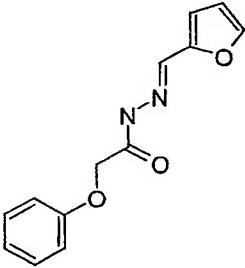
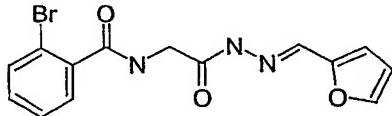
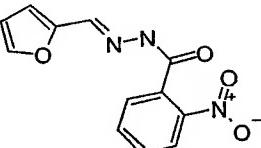
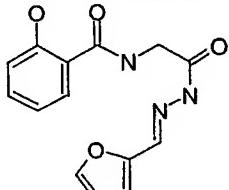
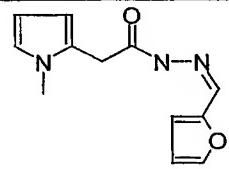
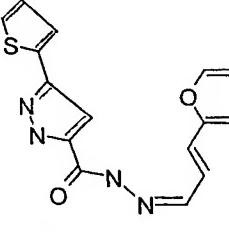
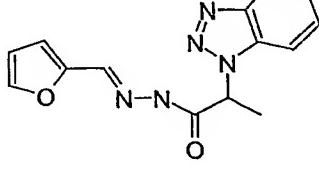
| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A4.132 |  |
| A4.133 |  |
| A4.134 |  |
| A4.135 |  |
| A4.136 |  |
| A4.137 |  |

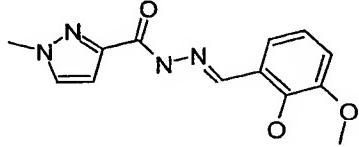
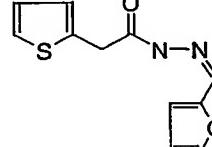
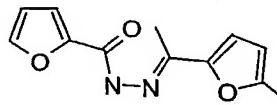
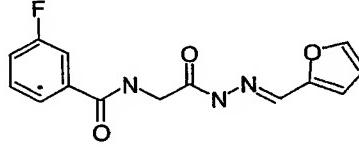
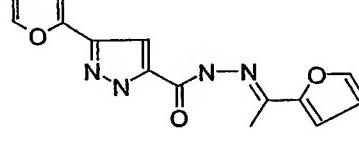
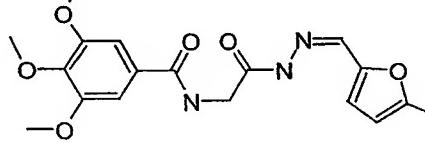
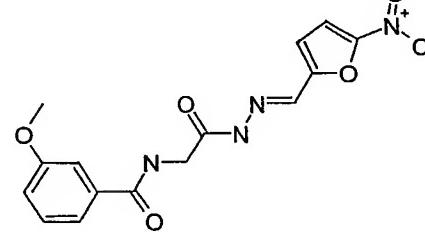
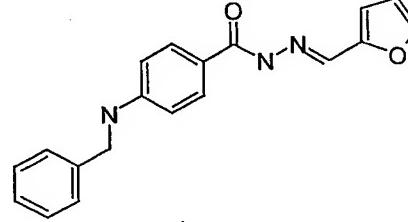
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A4.138 |  |
| A4.139 |  |
| A4.140 |  |
| A4.141 |  |
| A4.142 |  |
| A4.143 |  |
| A4.144 |  |
| A4.145 |  |

| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A4.146 |  |
| A4.147 |  |
| A4.148 |  |
| A4.149 |  |
| A4.150 |  |
| A4.151 |  |
| A4.152 |  |
| A4.153 |  |

| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A4.154 |  |
| A4.155 |  |
| A4.156 |  |
| A4.157 |  |
| A4.158 |  |
| A4.159 |  |
| A4.160 |  |
| A4.161 |  |

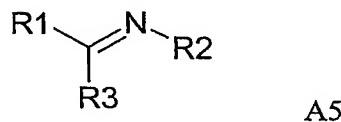
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A4.162 |  |
| A4.163 |  |
| A4.164 |  |
| A4.166 |  |
| A4.167 |  |
| A4.168 |  |
| A4.169 |  |

| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A4.170 |  |
| A4.171 |  |
| A4.172 |  |
| A4.173 |  |
| A4.174 |  |
| A4.175 |  |
| A4.176 |  |

| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A4.177 |  |
| A4.178 |  |
| A4.179 |  |
| A4.180 |  |
| A4.181 |  |
| A4.182 |  |
| A4.183 |  |
| A4.184 |  |

| | |
|--------|--|
| A4.185 | |
| A4.186 | |
| A4.187 | |

9. Verbindungen der allgemeinen Formel A5



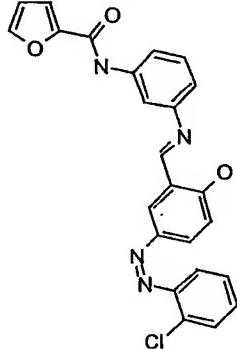
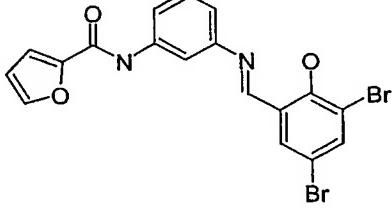
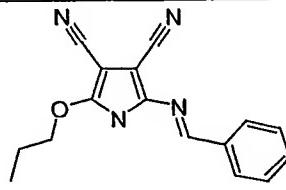
worin

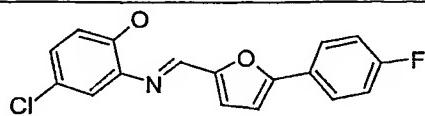
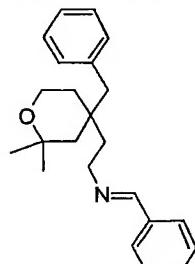
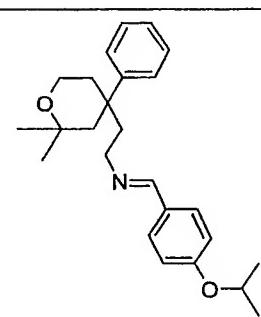
- R1, R2 und R3 gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A5 verbunden sind

- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A5 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

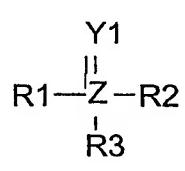
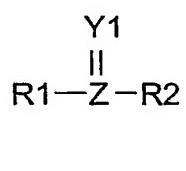
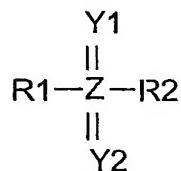
10. Verbindungen der allgemeinen Formel A5 nach Anspruch 9 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A5 nach Table 5, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

Table 5:

| Compound ID. | Structure |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A5.001 |  |
| A5.003 |  |
| A5.004 |  |

| | |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------|
| A5.005 |  |
| A5.006 |  |
| A5.007 |  |

11. Verbindungen der allgemeinen Formel A6 (= A6a, A6b oder A6c)



worin

- Y1 und Y2 für O, S, NH, NR4 oder NR5 stehen können;
- Z für S oder P stehen kann;
- R1 bis R5 gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubsti-

tuiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und

- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formeln A6a, A6b und A6c verbunden sind;
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formeln A6a, A6b und A6c und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

12. Verbindungen der allgemeinen Formeln A6 (= A6a, A6b oder A6c) nach Anspruch 11 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise, aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A6 nach Table 6, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

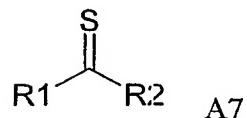
Table 6:

| Compound ID. | Structure |
|--------------|-----------|
| A6.001 | |
| A6.002 | |
| A6.003 | |

| | |
|--------|--|
| A6.004 | |
| A6.005 | |
| A6.006 | |
| A6.007 | |
| A6.008 | |
| A6.009 | |

| | |
|--------|--|
| A6.010 | |
| A6.011 | |
| A6.012 | |
| A6.013 | |
| A6.015 | |
| A6.016 | |
| A6.017 | |

13. Verbindungen der allgemeinen Formel A7

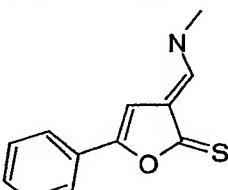
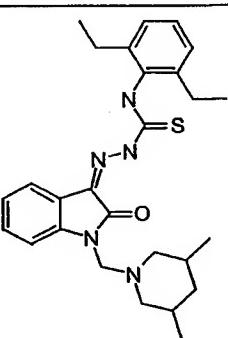
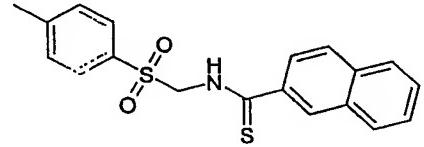
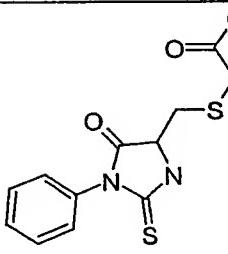
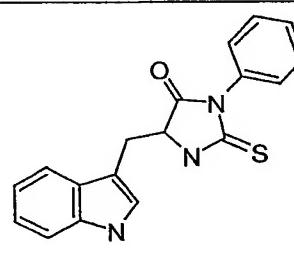


worin

- R1 und R2 gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino;
- und die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A7 verbunden sind
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A7 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

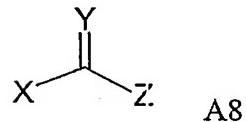
14. Verbindungen der allgemeinen Formel A7 nach Anspruch 13 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise, aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A7 nach Table 7, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

Table 7:

| Compound ID. | Structure |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A7.001 |  <p>The structure shows a thiopyranone ring system substituted at the 2-position with a 2-methyl-3-phenylprop-1-enyl group.</p> |
| A7.002 |  <p>The structure features a pyrazine ring fused to a benzene ring, with a 2-oxoethyl group and a 2-methylcyclohexylamino group attached to the nitrogen atom.</p> |
| A7.004 |  <p>The structure consists of a thiourea linkage between a 2-methyl-4-phenylbutyl group and an naphthalen-1-ylmethyl group.</p> |
| A7.005 |  <p>The structure is a phenylmethanone derivative substituted with a 2-((2-phenyl-2H-imidazol-1(2H)-yl)methyl)thio group.</p> |
| A7.006 |  <p>The structure is a 2H-imidazol-1(2H)-one derivative substituted with a 2-((2-phenyl-2H-imidazol-1(2H)-yl)methyl)thio group.</p> |

| | |
|--------|--|
| A7.007 | |
| A7.008 | |
| A7.010 | |
| A7.011 | |
| A7.012 | |

15. Verbindungen der allgemeinen Formel A8



worin

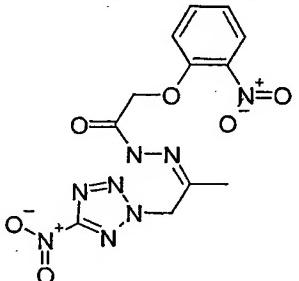
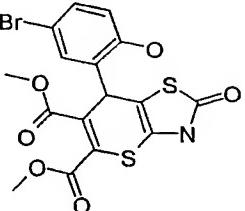
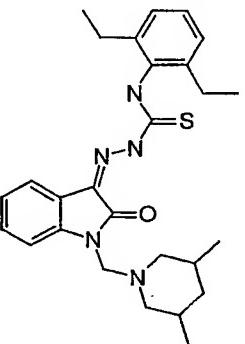
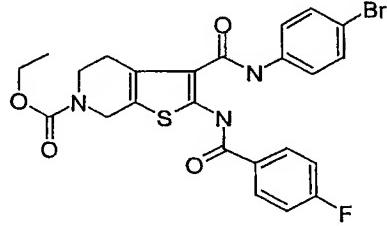
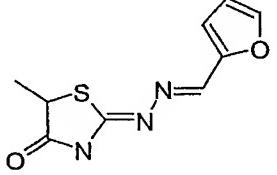
- X und Z gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl und Amino (NH₂, NHR₁, NR₁R₂);

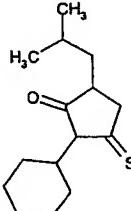
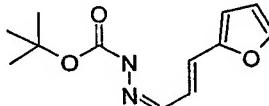
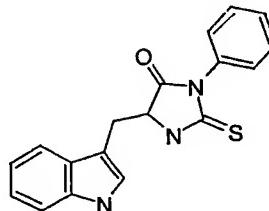
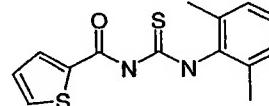
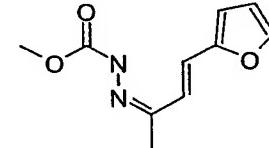
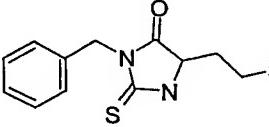
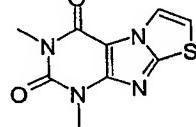
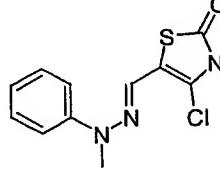
- Y für O, S oder NR₃ steht;
- R₁, R₂ und R₃ gleich oder verschieden sein können und gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A8 verbunden sind
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A8 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

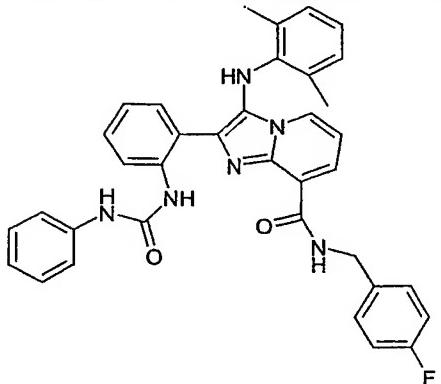
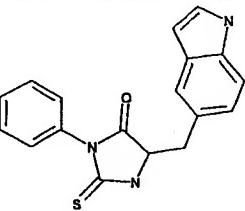
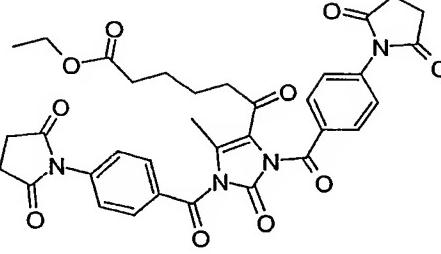
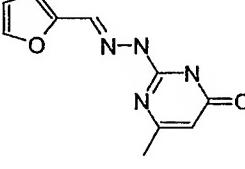
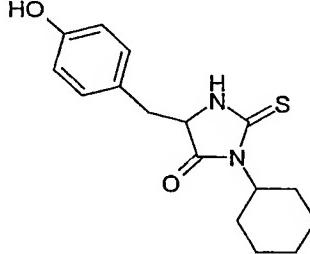
16. Verbindungen der allgemeinen Formel A8 nach Anspruch 15 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise, aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A8 nach Table 8, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

Table 8:

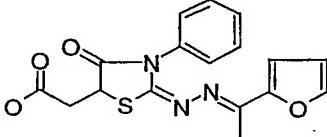
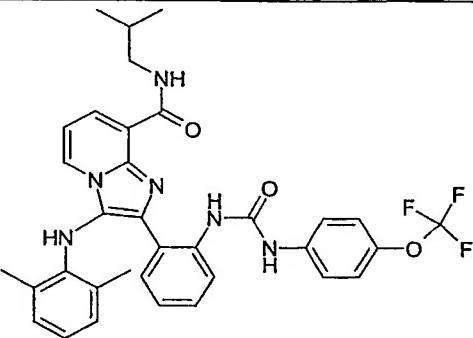
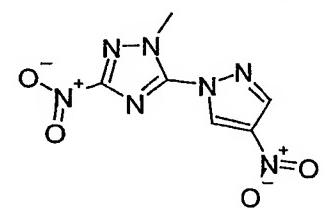
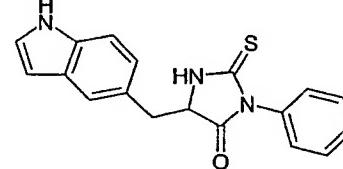
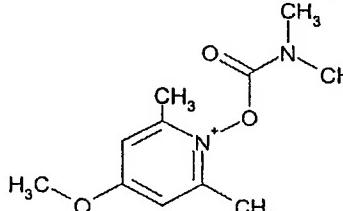
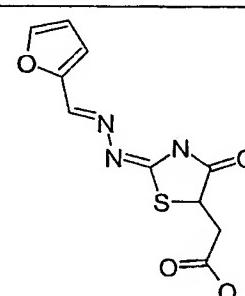
| Compound ID. | Structure |
|--------------|-----------|
| A8.001 | |

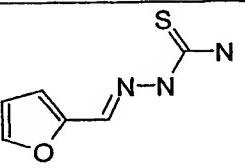
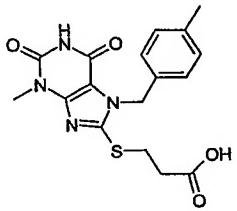
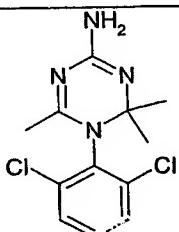
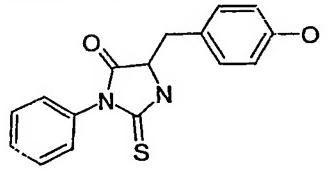
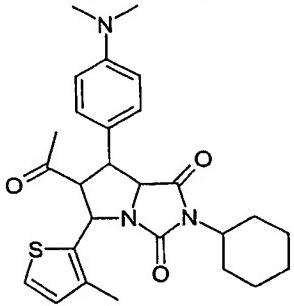
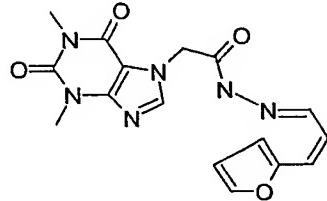
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A8.002 |  |
| A8.003 |  |
| A8.004 |  |
| A8.005 |  |
| A8.006 |  |

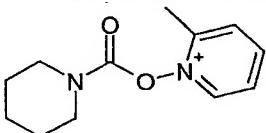
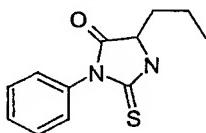
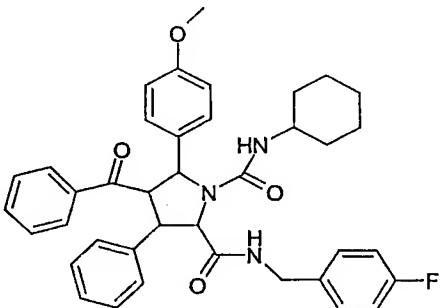
| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A8.007 |  |
| A8.008 |  |
| A8.009 |  |
| A8.010 |  |
| A8.011 |  |
| A8.012 |  |
| A8.013 |  |
| A8.014 |  |

| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A8.015 |  |
| A8.016 |  |
| A8.017 |  |
| A8.018 |  |
| A8.019 |  |

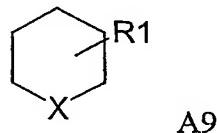
| | |
|--------|--|
| A8.020 | |
| A8.021 | |
| A8.022 | |
| A8.023 | |
| A8.024 | |
| A8.025 | |

| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A8.026 |  |
| A8.027 |  |
| A8.028 |  |
| A8.029 |  |
| A8.030 |  |
| A8.031 |  |

| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A8.032 |  |
| A8.033 |  |
| A8.034 |  |
| A8.035 |  |
| A8.036 |  |
| A8.037 |  |

| | |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------|
| A8.038 |  |
| A8.040 |  |
| A8.041 |  |

17. Verbindungen der allgemeinen Formel A9



worin

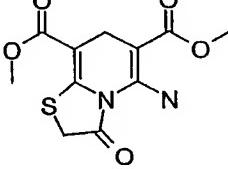
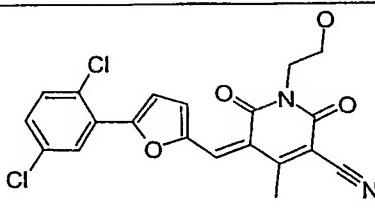
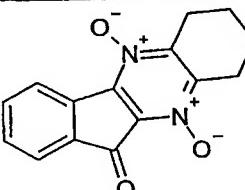
- die Reste R1 die Substitution der Sechsring-Grundstruktur symbolisieren;
- X für O, S, NH, NR2 stehen kann;
- die heterocyclische Grundstruktur null bis drei Doppelbindungen sowie bis zu drei weitere Heteroatome aus der Gruppe X besitzen kann;
- die Heteroatome der Gruppe X gleich oder verschieden sein können und für O, S, NH, NR2 stehen können;
- R1 und R2 sind gewählt aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthal-

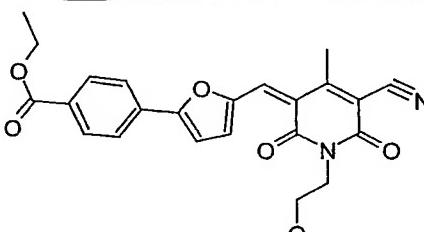
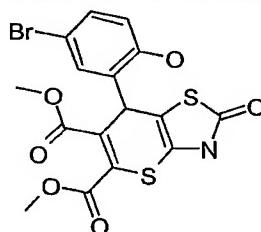
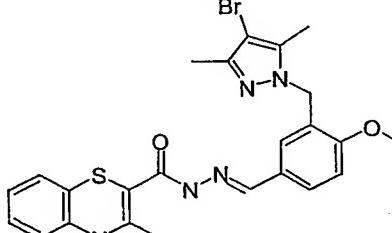
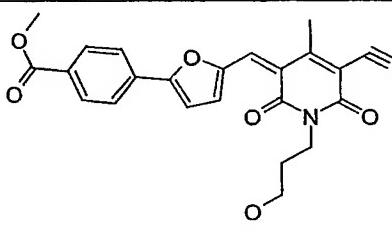
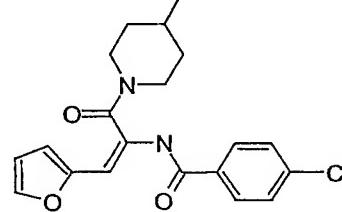
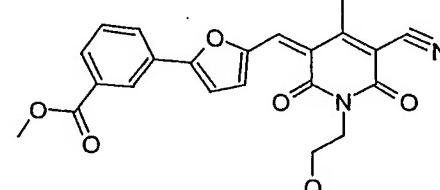
tendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und

- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A9 verbunden sind
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A9 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

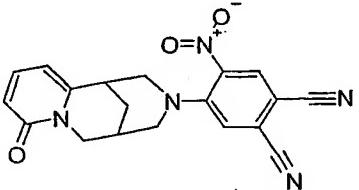
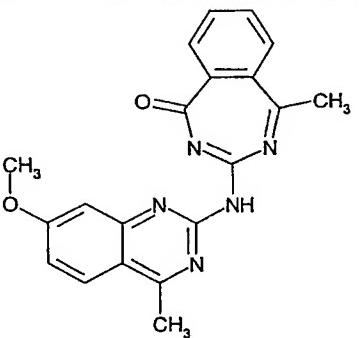
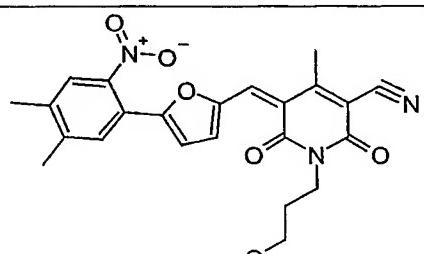
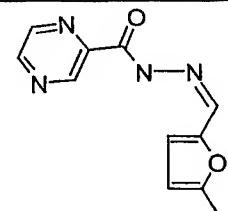
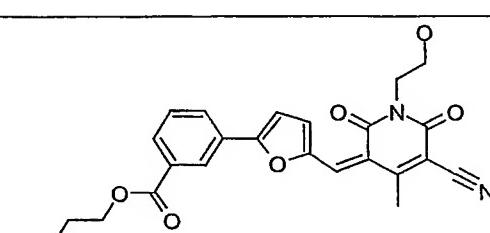
18. Verbindungen der allgemeinen Formel A9 nach Anspruch 17 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise, aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A9 nach Table 9, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

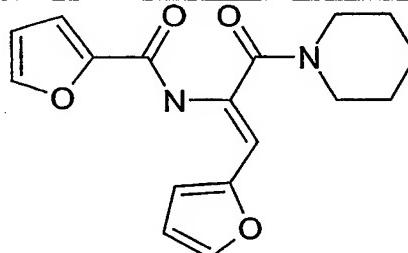
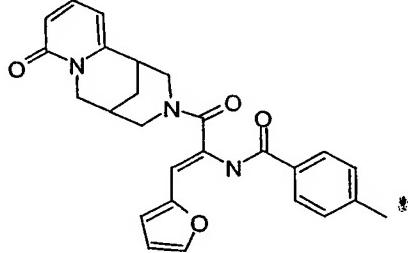
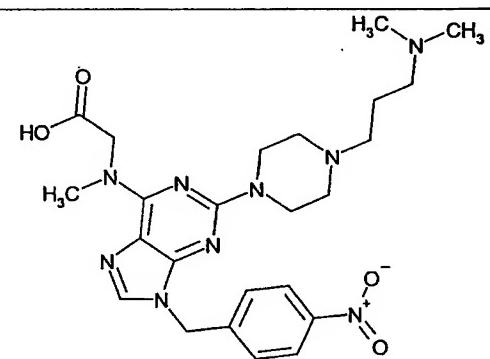
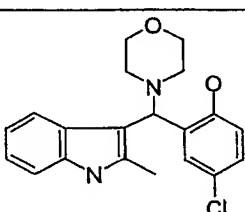
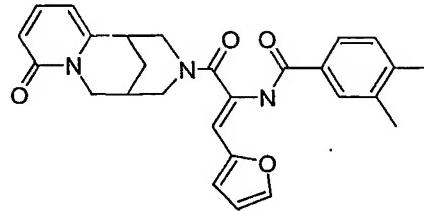
Table 9:

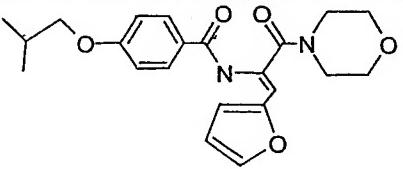
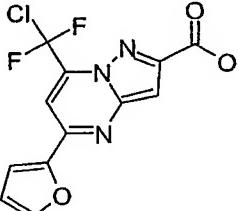
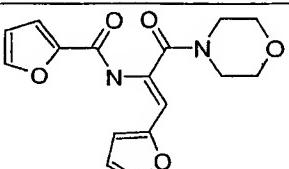
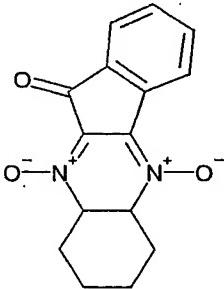
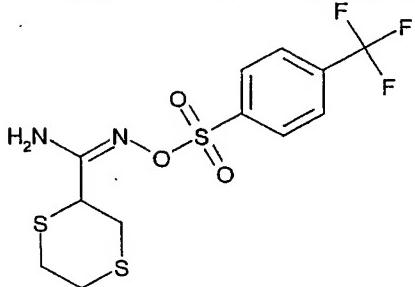
| Compound ID. | Structure |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A9.001 |  |
| A9.002 |  |
| A9.003 |  |

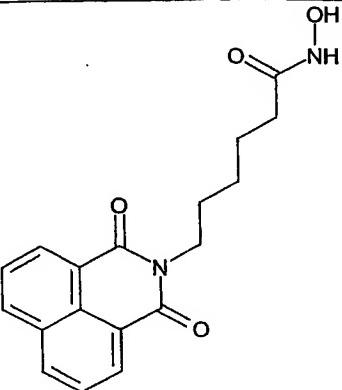
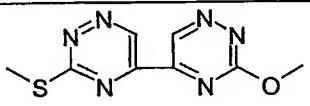
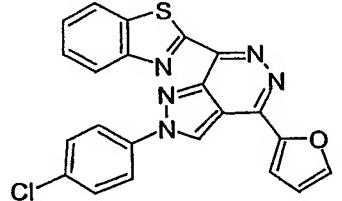
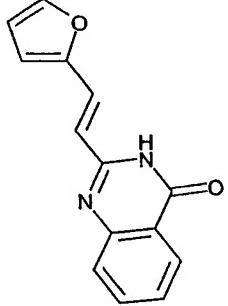
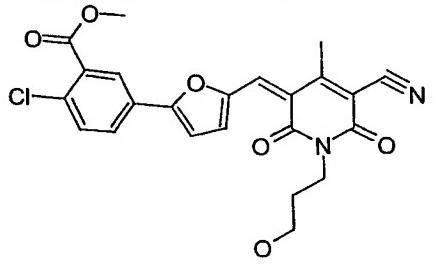
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A9.005 |  |
| A9.006 |  |
| A9.007 |  |
| A9.008 |  |
| A9.009 |  |
| A9.010 |  |

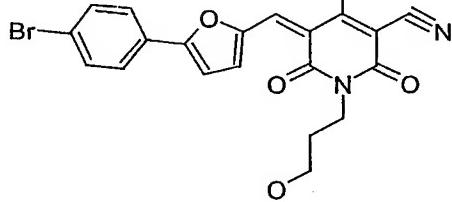
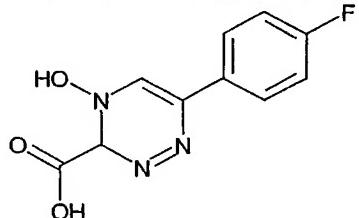
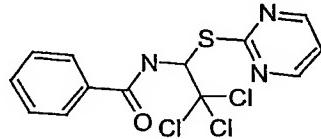
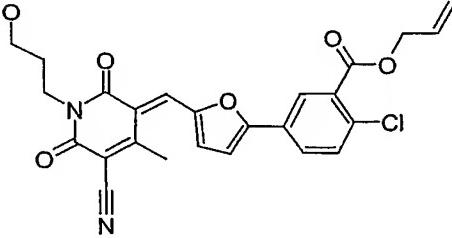
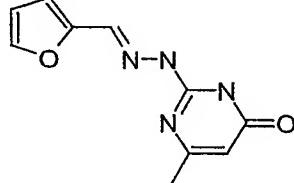
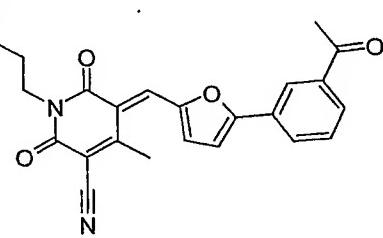
| | |
|--------|--|
| A9.011 | |
| A9.012 | |
| A9.013 | |
| A9.014 | |
| A9.015 | |
| A9.016 | |

| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A9.017 |  |
| A9.018 |  |
| A9.019 |  |
| A9.020 |  |
| A9.021 |  |

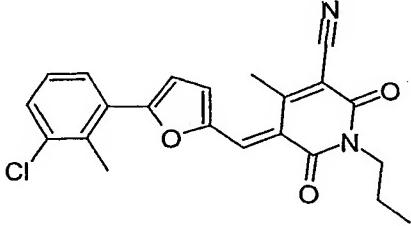
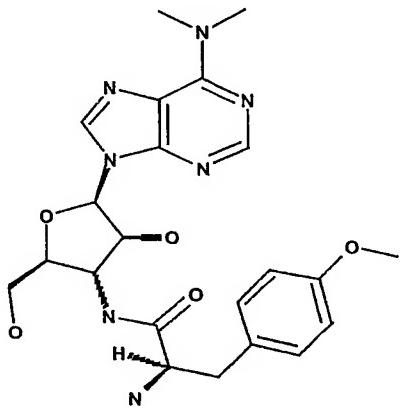
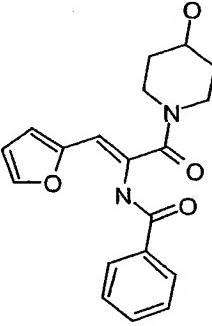
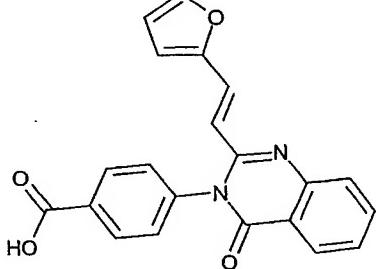
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A9.022 |  |
| A9.023 |  |
| A9.024 |  |
| A9.025 |  |
| A9.026 |  |

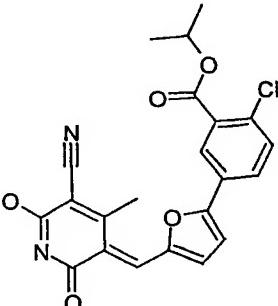
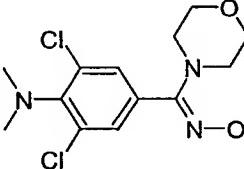
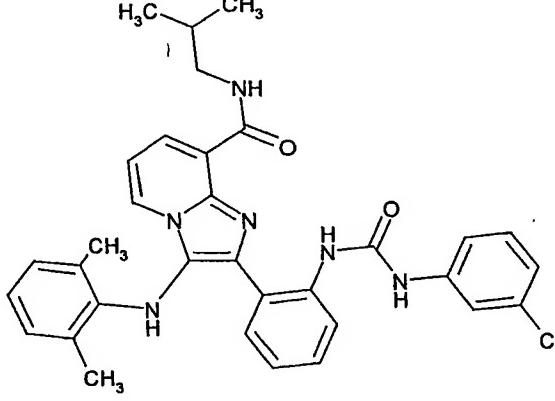
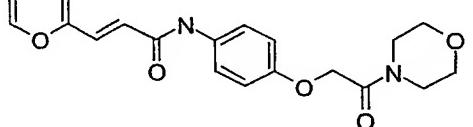
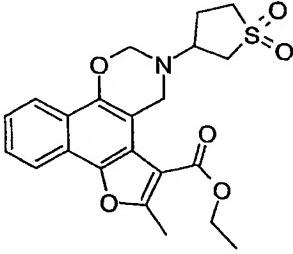
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A9.027 |  |
| A9.028 |  |
| A9.029 |  |
| A9.030 |  |
| A9.031 |  |

| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A9.032 |  |
| A9.033 |  |
| A9.034 |  |
| A9.035 |  |
| A9.036 |  |

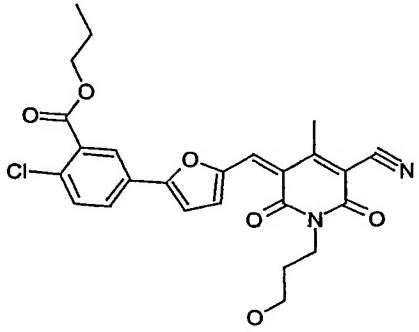
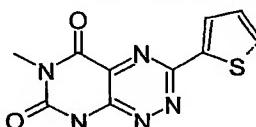
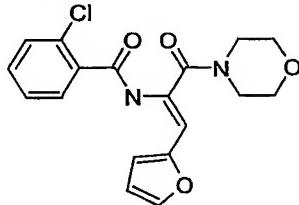
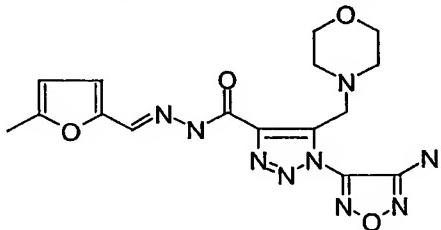
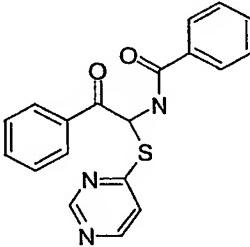
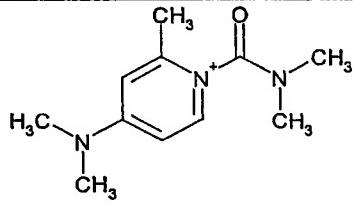
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A9.037 |  |
| A9.038 |  |
| A9.039 |  |
| A9.040 |  |
| A9.041 |  |
| A9.042 |  |

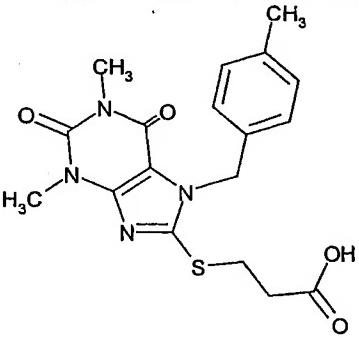
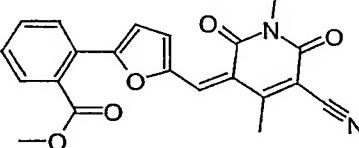
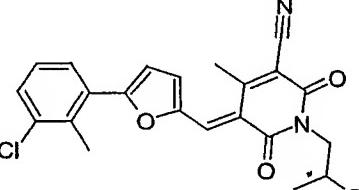
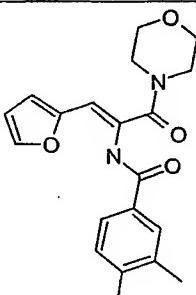
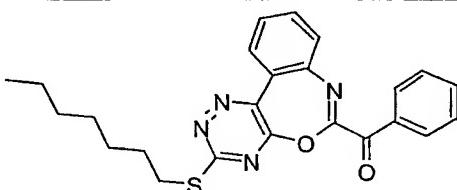
| | |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| A9.043 |  |
| A9.044 |  |
| A9.045 |  |
| A9.046 |  |
| A9.047 |  |
| A9.048 |  |

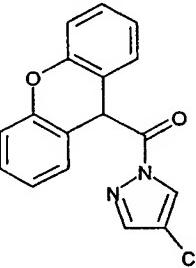
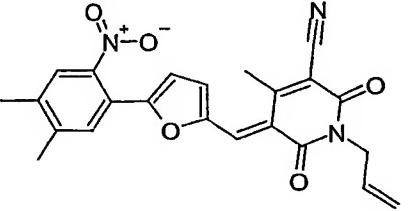
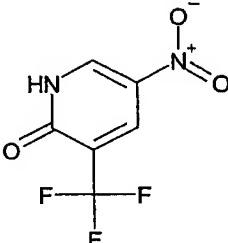
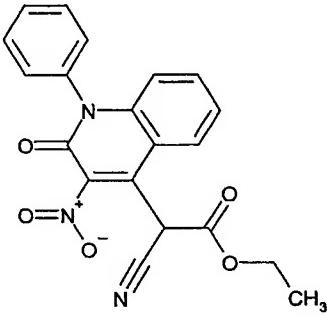
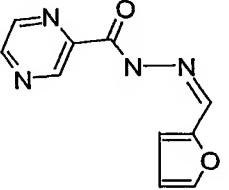
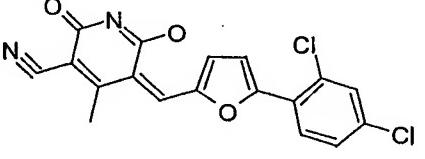
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A9.049 |  |
| A9.050 |  |
| A9.051 |  |
| A9.052 |  |

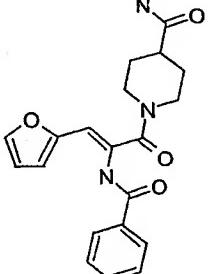
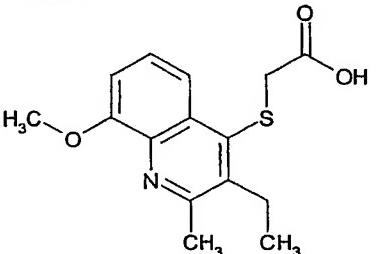
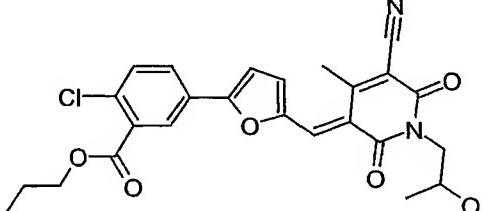
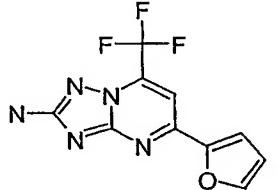
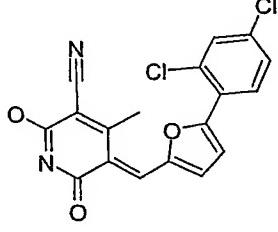
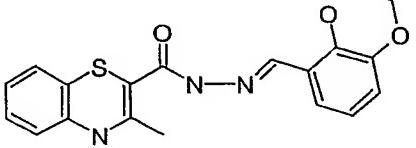
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A9.053 |  |
| A9.054 |  |
| A9.055 |  |
| A9.056 |  |
| A9.057 |  |

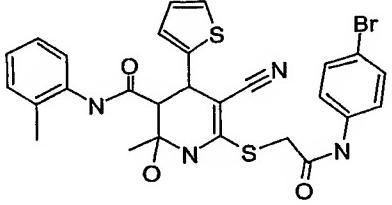
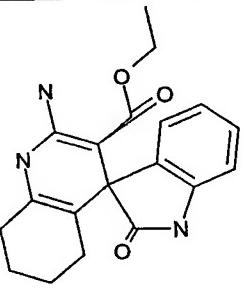
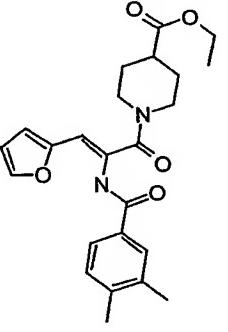
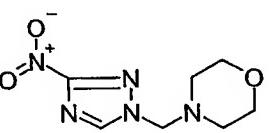
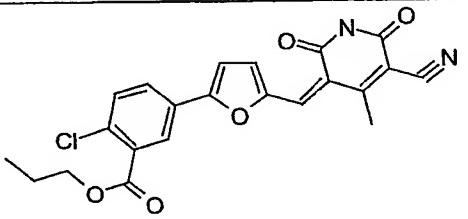
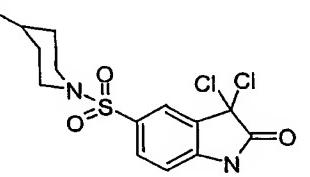
| | |
|--------|--|
| A9.058 | |
| A9.059 | |
| A9.060 | |
| A9.061 | |
| A9.062 | |
| A9.063 | |

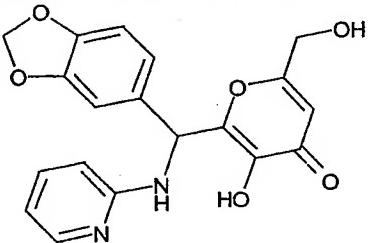
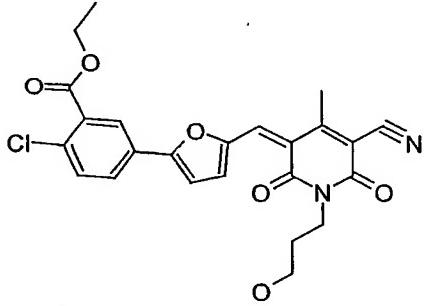
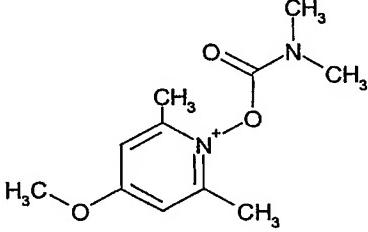
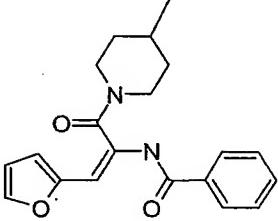
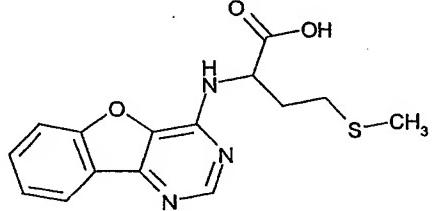
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A9.064 |  |
| A9.065 |  |
| A9.066 |  |
| A9.067 |  |
| A9.068 |  |
| A9.069 |  |

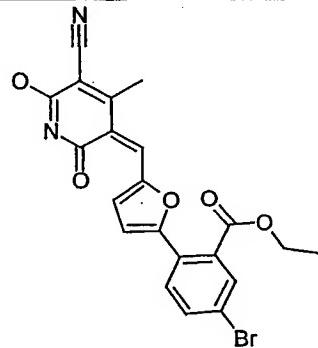
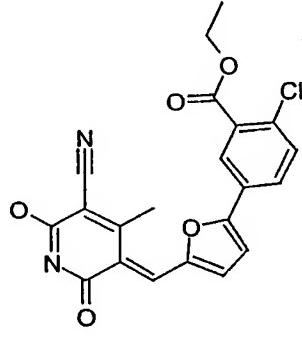
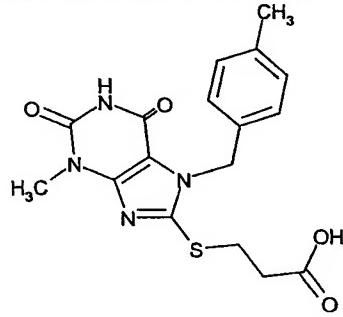
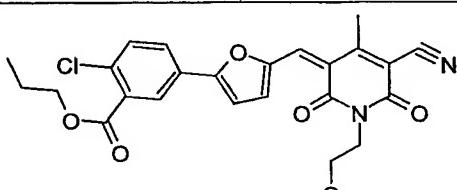
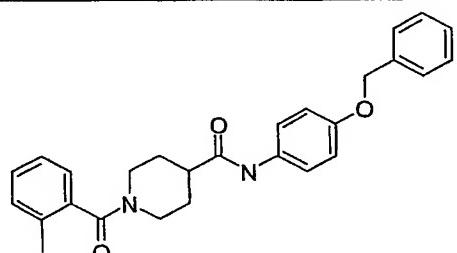
| | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A9.070 |  |
| A9.0671 |  |
| A9.072 |  |
| A9.073 |  |
| A9.074 |  |

| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A9.075 |  |
| A9.076 |  |
| A9.077 |  |
| A9.078 |  |
| A9.079 |  |
| A9.080 |  |

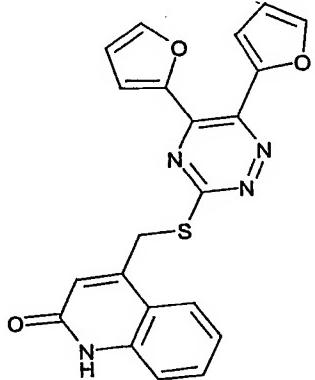
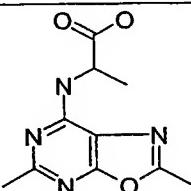
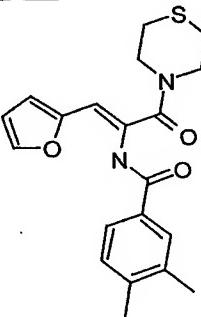
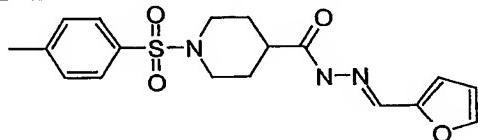
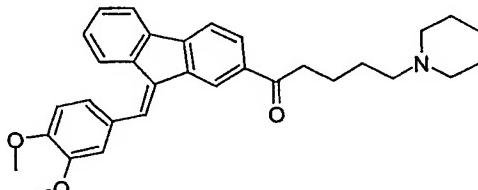
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A9.081 |  |
| A9.082 |  |
| A9.083 |  |
| A9.084 |  |
| A9.085 |  |
| A9.086 |  |

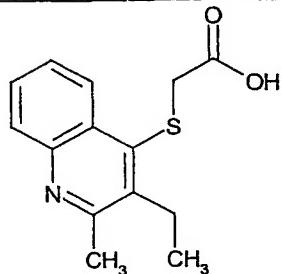
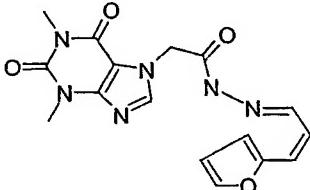
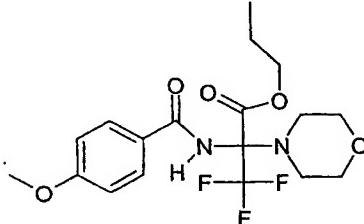
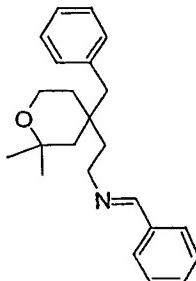
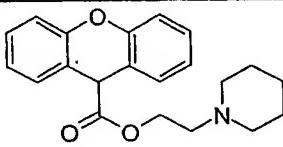
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A9.087 |  |
| A9.088 |  |
| A9.089 |  |
| A9.090 |  |
| A9.091 |  |
| A9.092 |  |

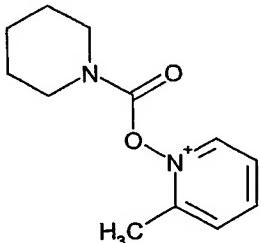
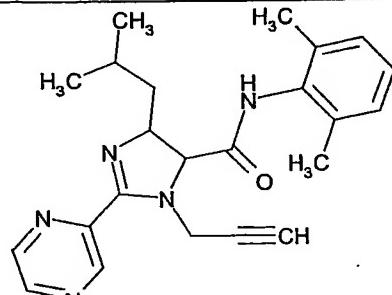
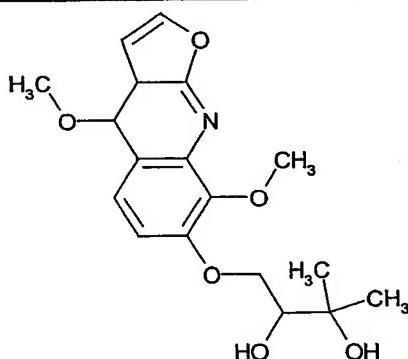
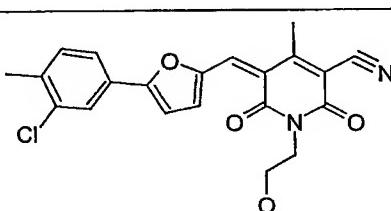
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A9.093 |  |
| A9.094 |  |
| A9.095 |  |
| A9.096 |  |
| A9.097 |  |

| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A9.098 |  |
| A9.099 |  |
| A9.100 |  |
| A9.101 |  |
| A9.102 |  |

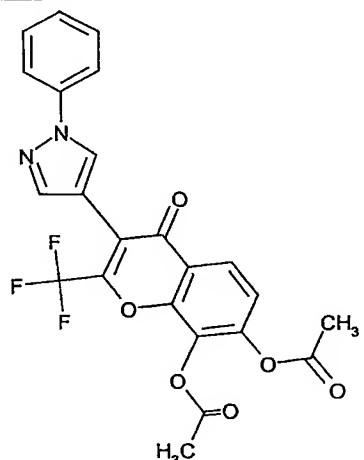
| | |
|--------|--|
| A9.103 | |
| A9.104 | |
| A9.105 | |
| A9.106 | |

| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A9.107 |  |
| A9.108 |  |
| A9.109 |  |
| A9.110 |  |
| A9.111 |  |

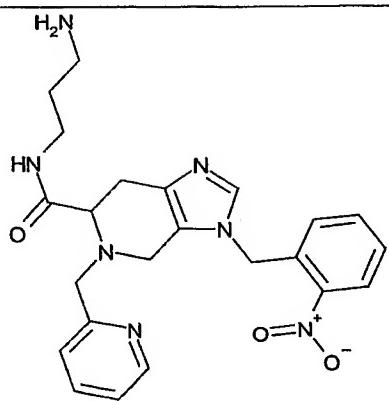
| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A9.112 |  |
| A9.113 |  |
| A9.114 |  |
| A9.115 |  |
| A9.116 |  |
| A9.117 |  |

| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A9.118 |  The structure shows a cyclohexylmethyl group attached to a carbonyl carbon, which is further attached to an oxygen atom. This oxygen atom is part of a nitrogen atom that is positively charged and bonded to a phenyl ring. The phenyl ring has a methyl group at the para position. |
| A9.119 |  The structure is a complex heterocyclic compound. It features a purine-like core with a pyrazine ring fused to one of its imidazole rings. There are several methyl groups (CH ₃) attached to the ring system, including one on the pyrazine ring and others on the imidazole ring. An aldehyde group (-CHO) is also present. |
| A9.120 |  The structure is a complex polycyclic compound. It consists of a central benzene ring substituted with two methoxy groups (OCH ₃). Attached to one of these methoxy groups is a furan ring, which is further substituted with a methyl group (CH ₃). Another methoxy group is attached to the adjacent position of the furan ring. A long chain of hydroxyl groups (HO-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH(OH)-CH ₃) is attached to the furan ring. |
| A9.121 |  The structure is a complex heterocyclic compound. It features a purine-like core with a nitrile group (-C≡N) at one of the ring positions. A chlorophenyl group (-Cl-C ₆ H ₄ -O-) is attached to the ring system. |

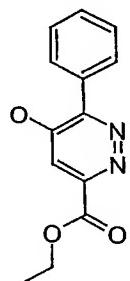
A9.122



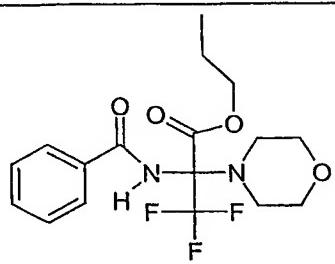
A9.123

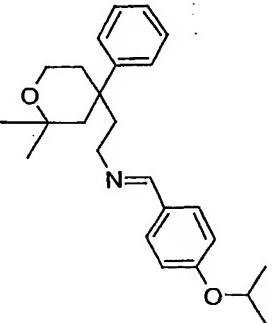
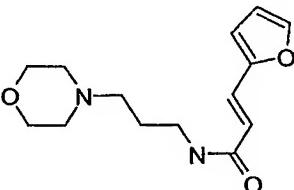
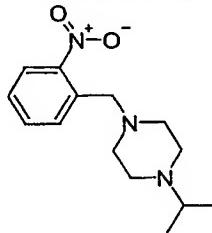


A9.124

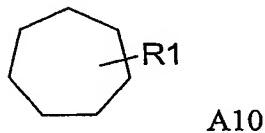


A9.125



| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A9.126 |  |
| A9.127 |  |
| A9.128 |  |

19. Verbindungen der allgemeinen Formel A10, welche eine substituierte oder nichtsubstituierte homo- oder heterocyclische Grundstruktur mit mindestens sieben Ringgliedern darstellt:



worin

- die Reste R1 die Substitution der Sechsring-Grundstruktur (Korrektur: Grundstruktur) symbolisieren;
- die Reste R1 gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem,

gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und

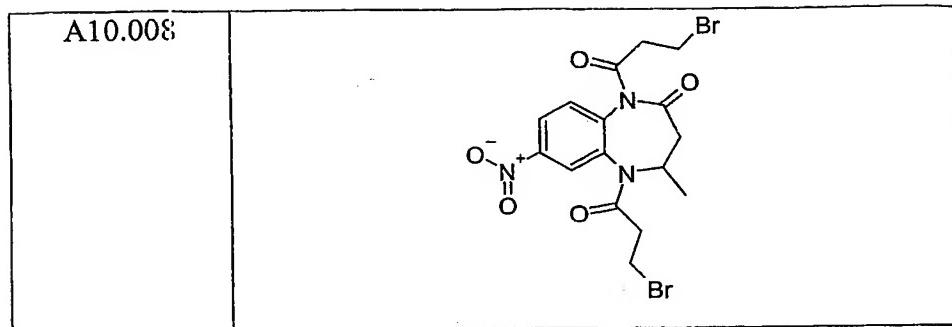
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A10 verbunden sind,
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A10 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

20. Verbindungen der allgemeinen Formel A10 nach Anspruch 19 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A10 nach Table 10, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

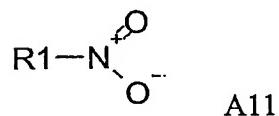
Table 10:

| Compound ID. | Structure |
|--------------|-----------|
| A10.001 | |
| A10.002 | |

| | |
|---------|--|
| A10.003 | |
| A10.004 | |
| A10.005 | |
| A10.006 | |
| A10.007 | |



21. Verbindungen der allgemeinen Formel A11



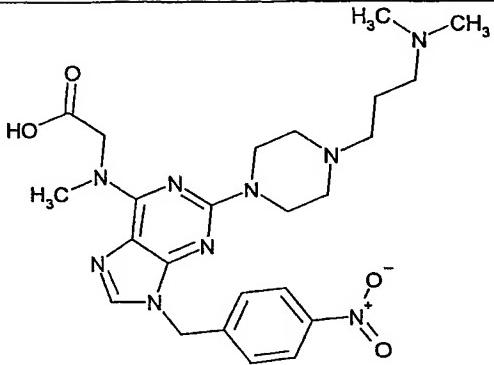
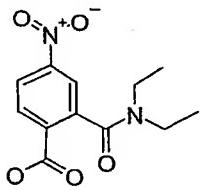
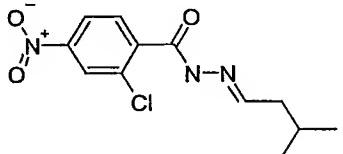
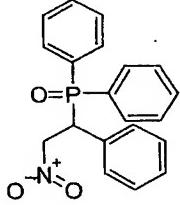
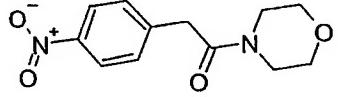
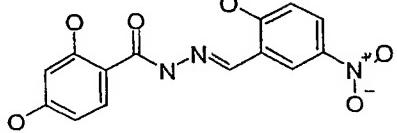
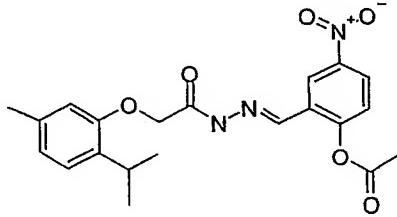
worin

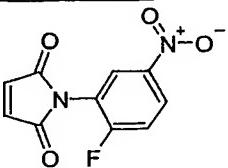
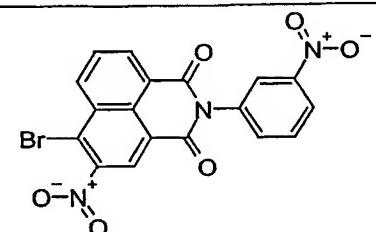
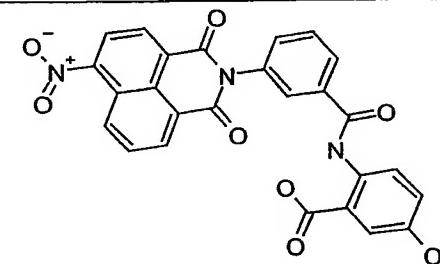
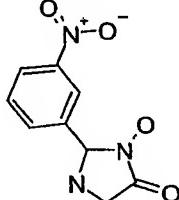
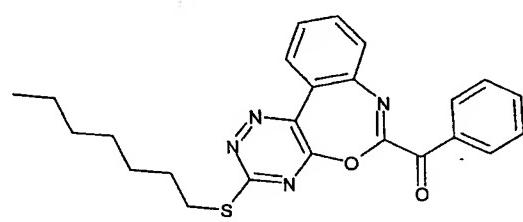
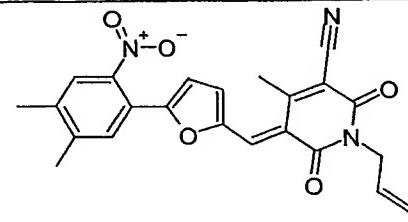
- R1 gewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A11 verbunden sind
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A11 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

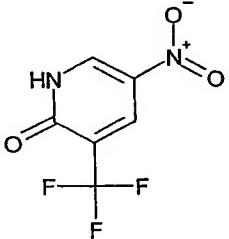
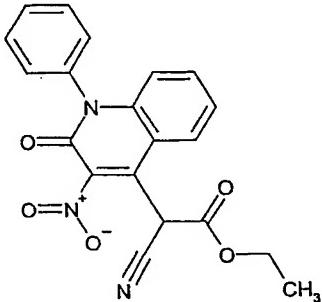
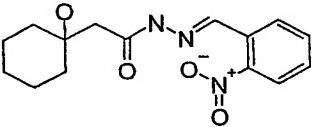
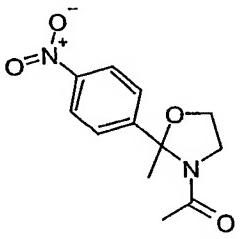
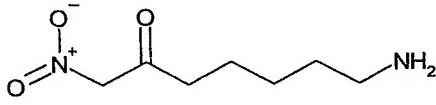
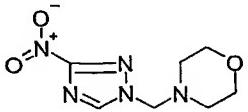
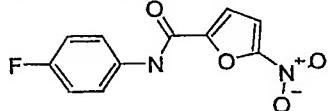
22. Verbindungen der allgemeinen Formel A10 nach Anspruch 21 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise, aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A11 nach Table 11, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

Table 11:

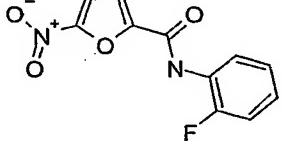
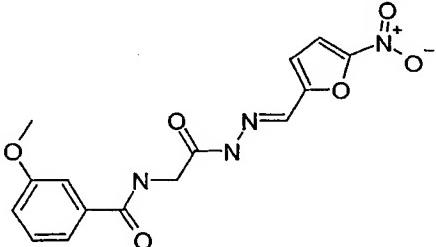
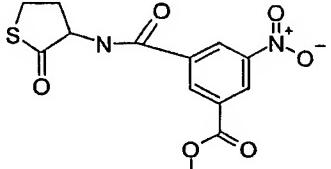
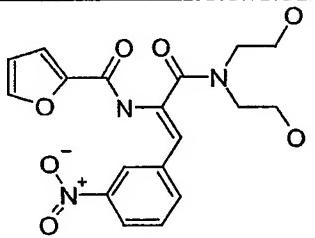
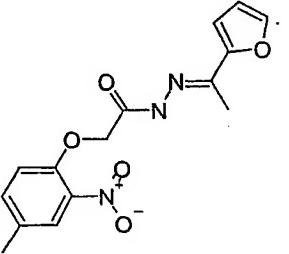
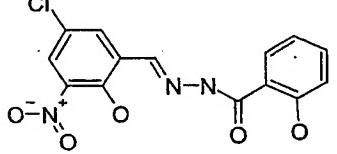
| Compound ID. | Structure |
|--------------|-----------|
| A11.001 | |
| A11.002 | |
| A11.003 | |
| A11.004 | |
| A11.005 | |
| A11.006 | |
| A11.007 | |

| | |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A11.008 |  |
| A11.009 |  |
| A11.010 |  |
| A11.011 |  |
| A11.012 |  |
| A11.013 |  |
| A11.014 |  |

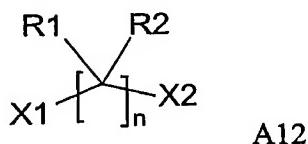
| | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A11.015 |  |
| A11.016 |  |
| A11.017 |  |
| A11.018 |  |
| A11.019 |  |
| A11.020 |  |

| | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A11.021 |  |
| A11.022 |  |
| A11.023 |  |
| A11.024 |  |
| A11.025 |  |
| A11.026 |  |
| A11.027 |  |

| | |
|---------|--|
| A11.028 | |
| A11.029 | |
| A11.030 | |
| A11.031 | |
| A11.032 | |
| A11.033 | |

| | |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A11.034 |  |
| A11.035 |  |
| A11.036 |  |
| A11.037 |  |
| A11.038 |  |
| A11.039 |  |

23. Verbindungen der allgemeinen Formel A12,



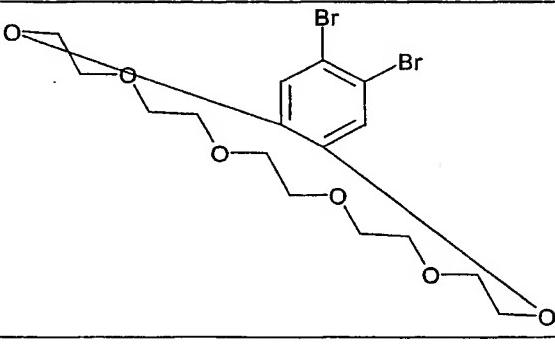
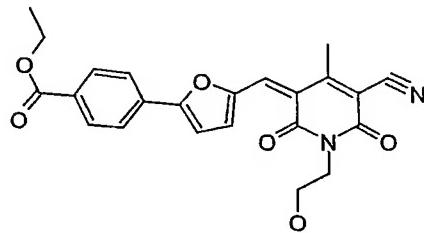
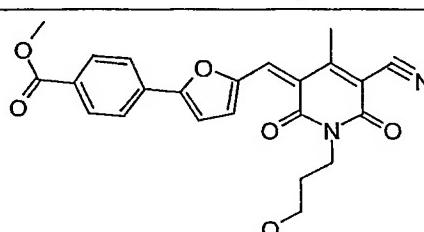
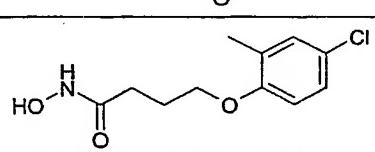
worin

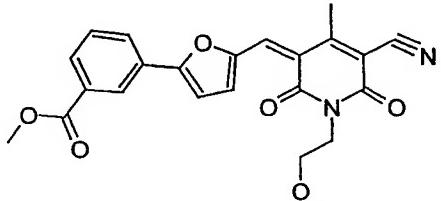
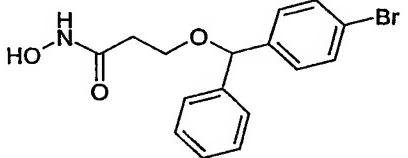
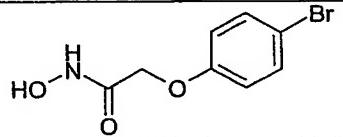
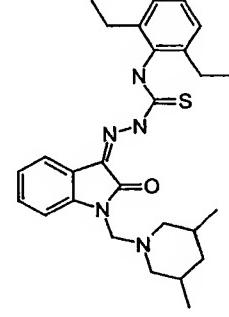
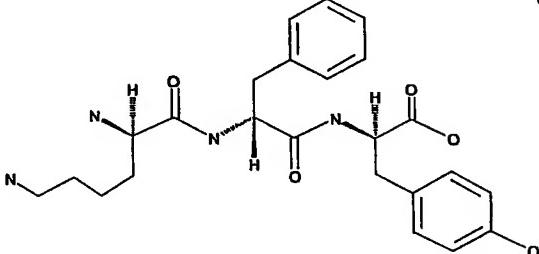
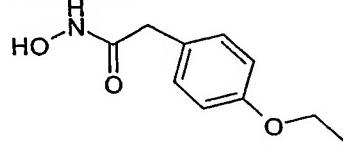
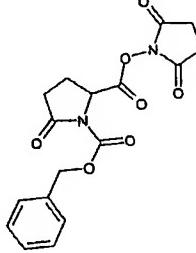
- R1 und R2 gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino;
- X1 und X2 gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatom(e) aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl oder Cycloalkyl, Hydroxy, Thiol, und Amino (NH₂, HNR1, NR1R2);
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A12 verbunden sind;
- n die Anzahl der C-Atome zwischen X1 und X2 ist und zwischen null und vier liegen kann;
- die Reste R1 und R2 gleich oder verschieden sein können, sowohl pro C-Atom der Brücke als auch für die verschiedenen C-Atome der Brücke;
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A12 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

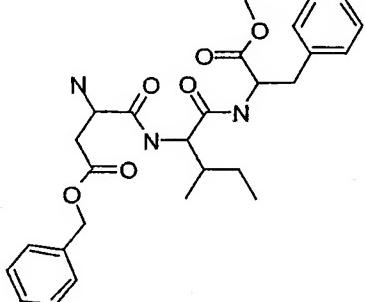
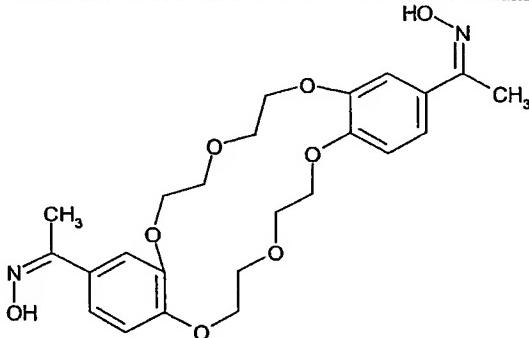
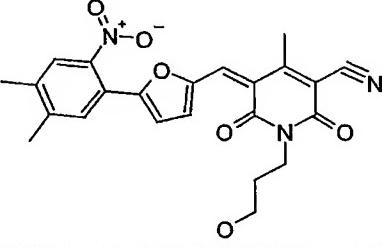
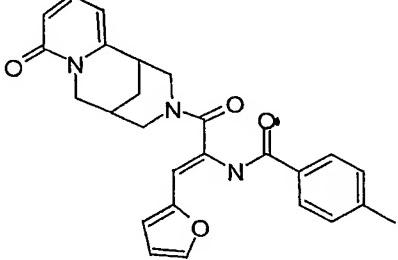
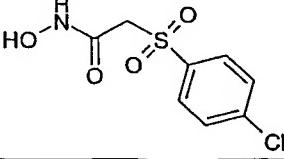
24. Verbindungen der allgemeinen Formel A12 nach Anspruch 23 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise, aber nicht ausschliesslich gewählt sind

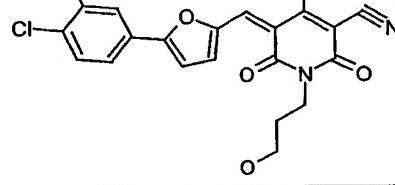
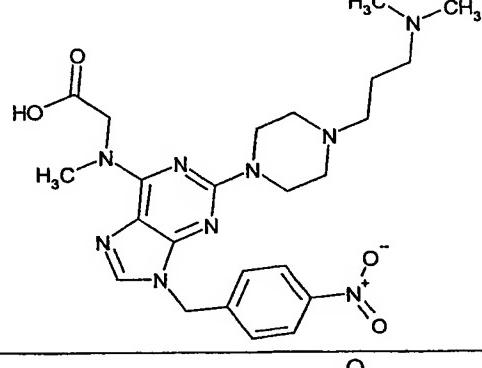
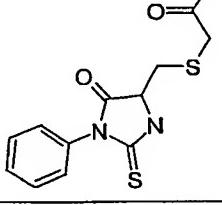
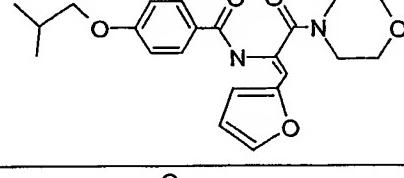
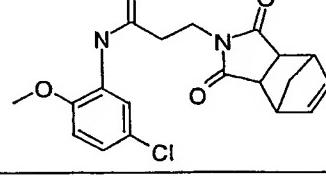
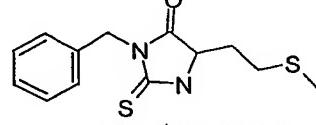
aus der folgenden Gruppe A12 nach Table 12, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

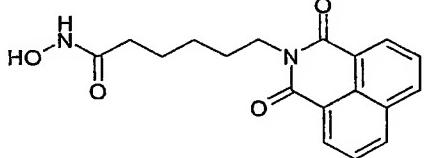
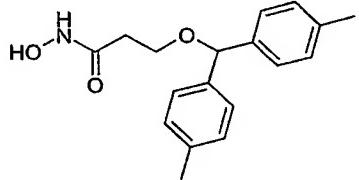
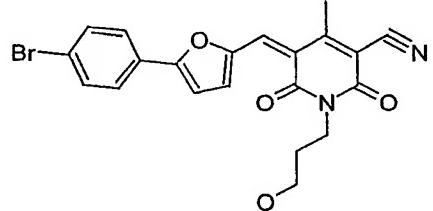
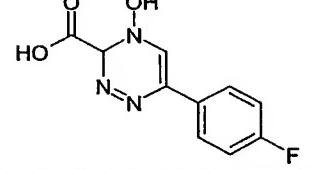
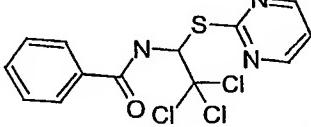
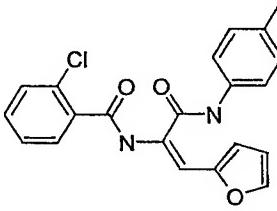
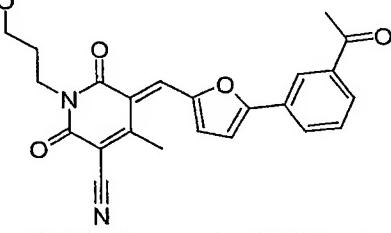
Table 12:

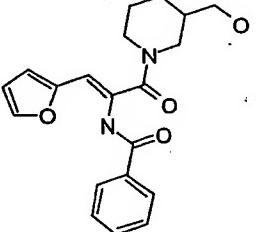
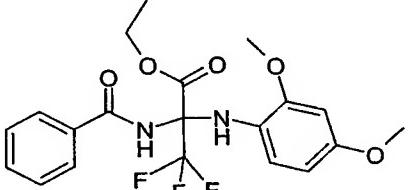
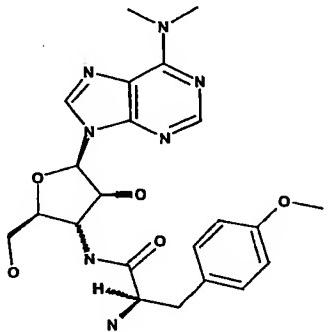
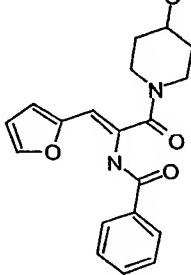
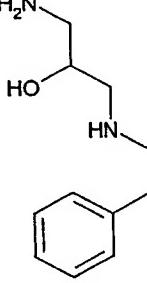
| Compound ID. | Structure |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A12.002 |  |
| A12.003 | |
| A12.004 |  |
| A12.005 |  |
| A12.006 |  |

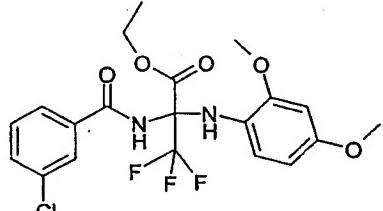
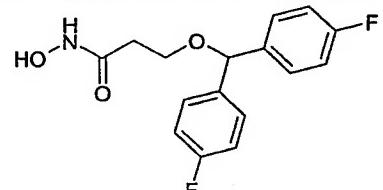
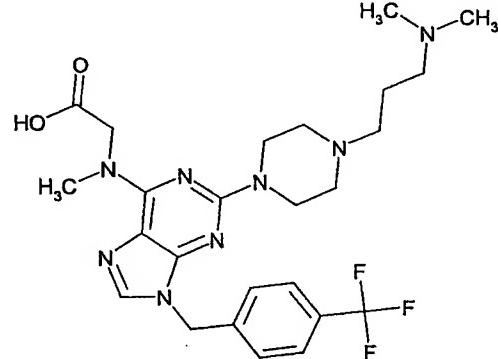
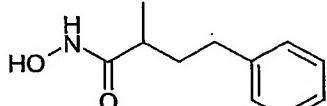
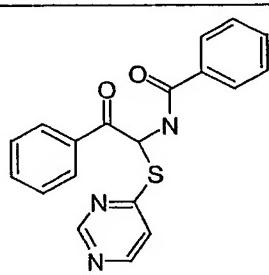
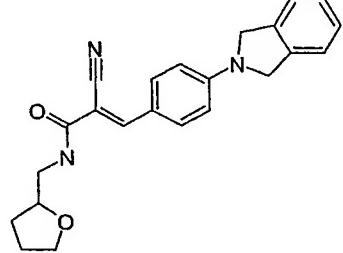
| | |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A12.007 |  |
| A12.008 |  |
| A12.009 |  |
| A12.010 |  |
| A12.011 |  Chiral |
| A12.013 |  |
| A12.015 |  |

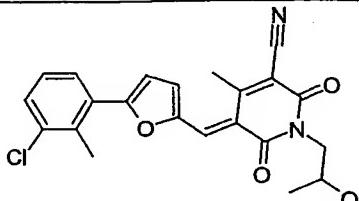
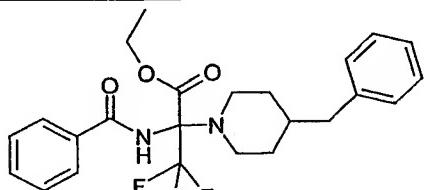
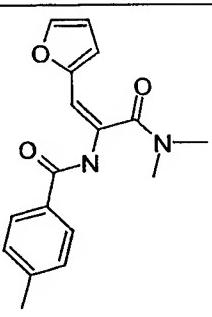
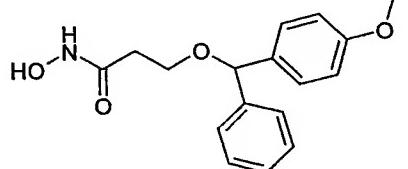
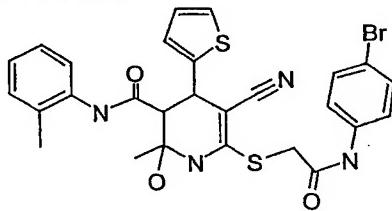
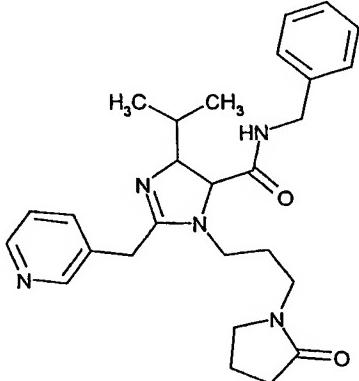
| | |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A12.016 |  |
| A12.017 |  |
| A12.018 |  |
| A12.019 |  |
| A12.021 |  |

| | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A12.022 |  |
| A12.023 |  |
| A12.024 |  |
| A12.025 |  |
| A12.026 |  |
| A12.027 |  |

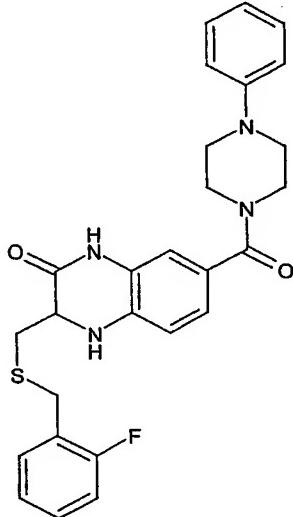
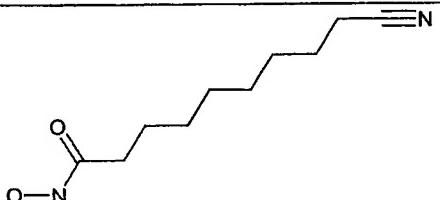
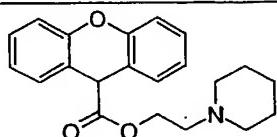
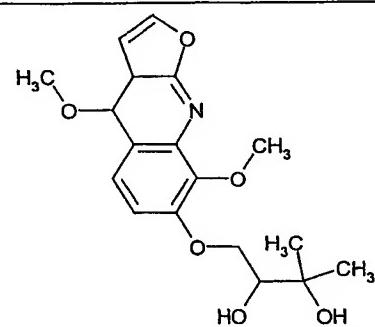
| | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A12.028 |  |
| A12.029 |  |
| A12.030 |  |
| A12.031 |  |
| A12.032 |  |
| A12.033 |  |
| A12.034 |  |

| | |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A12.035 |  |
| A12.036 |  |
| A12.037 |  |
| A12.038 |  |
| A12.039 |  |

| | |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A12.040 |  |
| A12.041 |  |
| A12.042 |  |
| A12.044 |  |
| A12.045 |  |
| A12.047 |  |

| | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A12.048 |  |
| A12.049 |  |
| A12.052 |  |
| A12.053 |  |
| A12.054 |  |
| A12.055 |  |

| | |
|---------|--|
| A12.056 | |
| A12.058 | |
| A12.060 | |
| A12.061 | |
| A12.063 | |

| | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A12.065 |  |
| A12.069 |  |
| A12.070 |  |
| A12.072 |  |

25. Verbindungen der allgemeinen Formel A13,

R1-C≡N A13

worin

- R1 gewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl

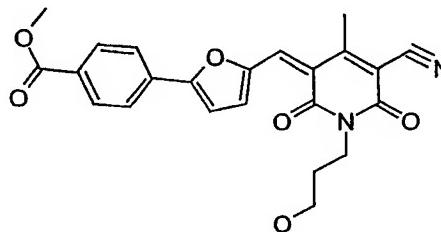
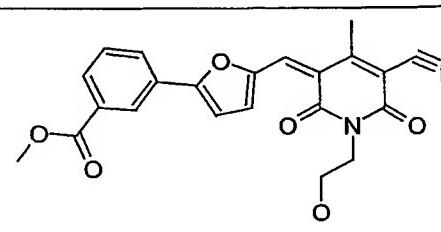
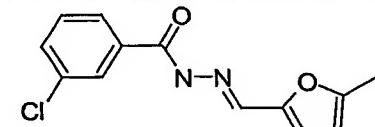
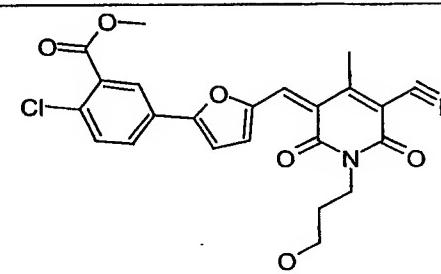
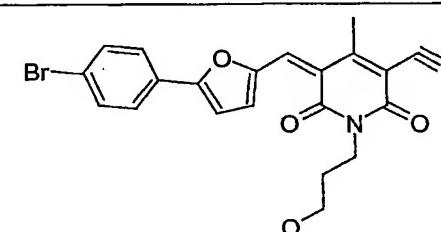
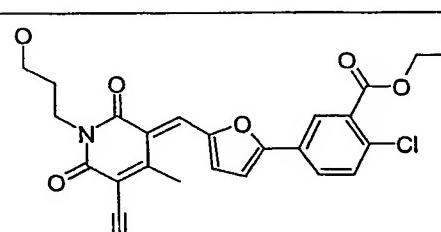
und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und

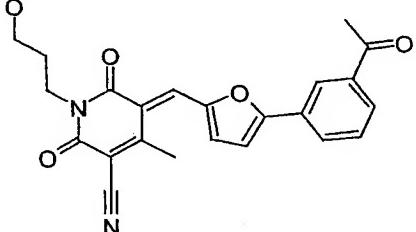
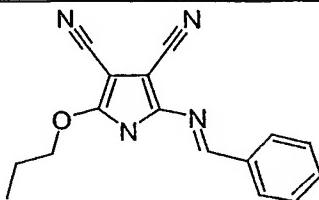
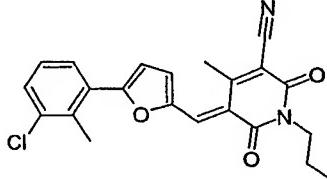
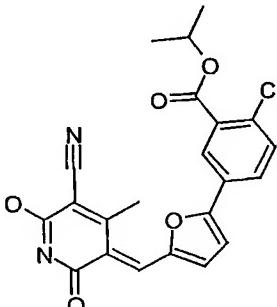
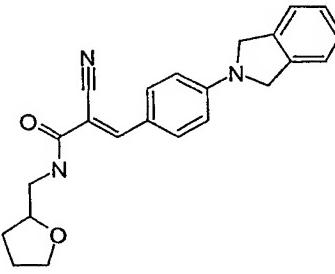
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A13 verbunden sind;
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A12 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

26. Verbindungen der allgemeinen Formel A13 nach Anspruch 25 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise, aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A13 nach Table 13, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

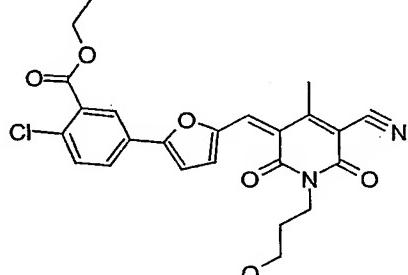
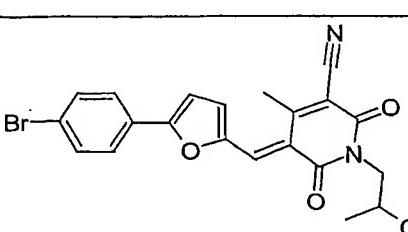
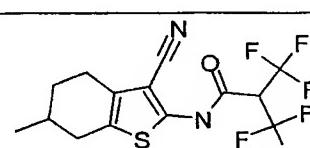
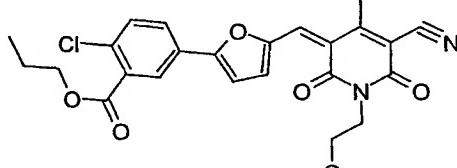
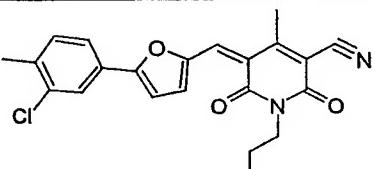
Table 13:

| Compound ID. | Structure |
|--------------|-----------|
| A13.001 | |
| A13.002 | |

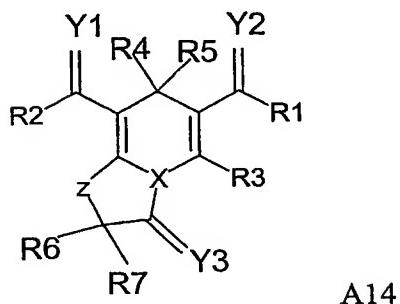
| | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A13.003 |  |
| A13.004 |  |
| A13.005 |  |
| A13.006 |  |
| A13.007 |  |
| A13.008 |  |

| | |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A13.009 |  |
| A13.010 |  |
| A13.011 |  |
| A13.012 |  |
| A13.013 |  |

| | |
|---------|--|
| A13.014 | |
| A13.015 | |
| A13.016 | |
| A13.017 | |
| A13.018 | |
| A13.019 | |

| | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A13.020 |  |
| A13.021 |  |
| A13.022 |  |
| A13.023 |  |
| A13.024 |  |

27. Verbindungen der allgemeinen Formel A14,



worin

- X für N oder CH oder CR₈, P, P=O, P(OH)₂, P(OH)(OR₈) oder P(OR₈)(OR₉) steht und Z für NH, NR₁₀, O oder S steht;
- Y₁, Y₂ und Y₃ unabhängig voneinander für O, S oder NH, NR₁₁, NR₁₂ und NR₁₃ stehen können;
- R₁ bis R₁₃ gewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A14 verbunden sind;
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A14 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

28. Verbindungen der allgemeinen Formel A14 nach Anspruch 27 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise, aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A14 nach Table 14, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

Table 14:

| Compound ID. | Structure |
|--------------|-----------|
| A14.001 | |
| A14.002 | |
| A14.003 | |

29. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens eine Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 28, gegebenenfalls in Kombination mit an sich üblichen Trägern oder Adjuvanten.
30. Kosmetische Zusammensetzung, umfassend mindestens eine Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 28, gegebenenfalls in Kombination mit an sich üblichen Trägern oder Adjuvanten.
31. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Hemmung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV und analoger Enzyme.
32. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur topi-

schen Beeinflussung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPPIV oder analoger Enzyme.

33. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von Multipler Sklerose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und anderen Autoimmunerkrankungen sowie entzündlichen Erkrankungen.
34. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von Asthma bronchiale und anderen allergische Erkrankungen.
35. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie der Abstoßung von transplantierten Geweben und Zellen.
36. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von Haut- u. Schleimhauterkrankungen, wie Psoriasis, Akne sowie dermatologischen Erkrankungen mit Hyperproliferation und veränderten Differenzierungszuständen von Fibroblasten, benigner fibrosierender und sklerosierender Hauterkrankungen und maligner fibroblastärer Hyperproliferationszustände.
37. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von akuten neuronalen Erkrankungen, insbesondere Ischämie-bedingter zerebraler Schädigungen nach einem ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall, Schädel/Hirn-Trauma, Herzstillstand, Herzinfarkt oder als Folge von herzchirurgischen Eingriffen.

38. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von chronischen neuronalen Erkrankungen, insbesondere Morbus Alzheimer, der Pick'schen Erkrankung, der Progressiven Supranukleären Palsy, der kortikobasalen Degeneration, der frontotemporalen Demenz, von Morbus Parkinson, insbesondere Parkinsonismus gekoppelt an Chromosom 17, von Morbus Huntington, von durch Prionen bedingten Krankheitszuständen und Amyotropher Lateralsklerose.
39. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von Atherosklerose, arterieller Entzündung, Stent-Restenose, auch in Form Mediakantenschichteter Stents, z.B. nach perkutaner transluminaler Angioplastie und Reperfusionssyndrom.
40. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von Entzündungsreaktionen an oder durch in den Organismus implantierte medizin-technische Gegenstände (medical devices).
41. Verwendung nach Anspruch 40 in Form einer Beschichtung oder Benetzung der Gegenstände oder einer stofflichen Beimengung mindestens einer der Verbindungen oder Zusammensetzungen zum Material der Gegenstände oder in Form einer zeitlich abgestuften oder parallelen lokalen oder systemischen Gabe.
42. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD).
43. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von Prostatakarzinom und anderen Tumoren sowie Metastasierungen.

44. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von Schwerem Akutem Respiratorischem Syndrom (SARS).
45. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von Sepsis und Sepsis-ähnlichen Zuständen.
46. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Hemmung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV und analoger Enzyme.
47. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur topischen Beeinflussung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV oder analoger Enzyme.
48. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Multipler Sklerose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und anderen Autoimmunerkrankungen sowie entzündlichen Erkrankungen.
49. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Asthma bronchiale und anderen allergischen Erkrankungen.

50. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie der Abstoßung von transplantierten Geweben und Zellen.
51. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Haut- und Schleimhauterkrankungen, wie Psoriasis, Akne sowie dermatologischen Erkrankungen mit Hyperproliferation und veränderten Differenzierungszuständen von Fibroblasten, benigner fibrosierender und sklerosierender Hauterkrankungen und maligner fibroblastärer Hyperproliferationszustände.
52. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von akuten neuronalen Erkrankungen, insbesondere Ischämie-bedingter zerebraler Schädigungen nach einem ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall, Schädel/Hirn-Trauma, Herzstillstand, Herzinfarkt oder als Folge von herzchirurgischen Eingriffen.
53. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von chronischen neuronalen Erkrankungen, insbesondere Morbus Alzheimer, der Pick'schen Erkrankung, der Progressiven Supranukleären Palsy, der kortikobasalen Degeneration, der frontotemporalen Demenz, von Morbus Parkinson, insbesondere Parkinsonismus gekoppelt an Chromosom 17, von Morbus Huntington, von durch Prionen bedingten Krankheitszuständen und Amyotropher Lateralsklerose.

54. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Atherosklerose, arterieller Entzündung, Stent-Rostenose, auch in Form Medikament-beschichteter Stents, z.B. nach perkutaner transluminaler Angioplastie und Reperfusions-syndrom.
55. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Entzündungsreaktionen an oder durch in den Organismus implantierte medizin-technische Gegenstände (medical devices).
56. Verwendung nach Anspruch 55 in Form einer Beschichtung oder Benetzung der Gegenstände oder einer stofflichen Beimengung mindestens einer der Verbindungen oder Zusammensetzungen zum Material der Gegenstände oder zur Herstellung eines Arzneimittels in Form einer zeitlich abgestuften oder parallelen lokalen oder systemischen Gabe.
57. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD).
58. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Prostatakarzinom und anderen Tumoren sowie Metastasierungen.
59. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Schwerem Akutem Respiratorischem Syndrom (SARS).

60. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Sepsis und Sepsis-ähnlichen Zuständen.
61. Verfahren zur Hemmung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV und analoger Enzyme durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Hemmung der Enzymaktivität erforderlichen Menge.
62. Verfahren zur topischen Beeinflussung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV oder analoger Enzyme durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Beeinflussung der Enzymaktivität erforderlichen Menge.
63. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von Multipler Sklerose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und anderen Autoimmunerkrankungen sowie entzündlichen Erkrankungen durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.
64. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von Asthma bronchiale und anderen allergische Erkrankungen durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.
65. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie der Abstoßung von transplantierten Geweben und Zellen (wie allogener Nieren- oder Stammzelltransplantation) durch Verabre-

chung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.

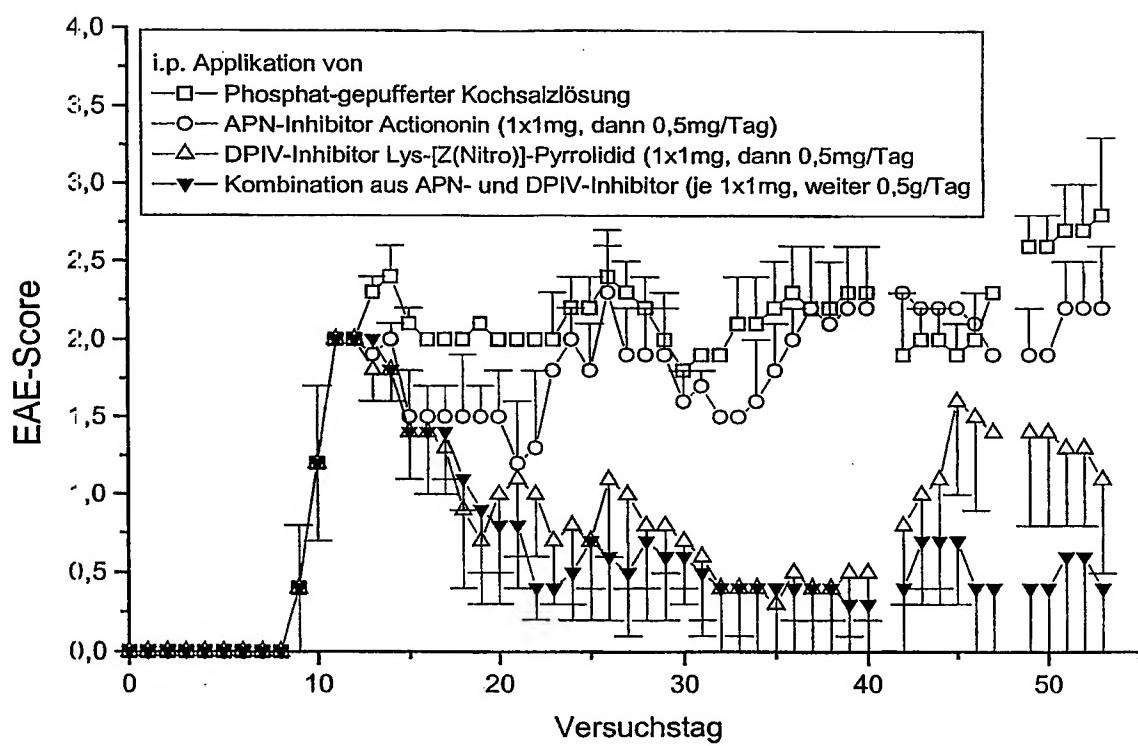
66. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von Haut- und Schleimhauterkrankungen, wie Psoriasis, Akne sowie dermatologischen Erkrankungen mit Hyperproliferation und veränderten Differenzierungszuständen von Fibroblasten, benigner fibrosierender und sklerosierender Hauterkrankungen und maligner fibroblastärer Hyperproliferationszustände durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.
67. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von akuten neuronalen Erkrankungen, insbesondere Ischämie-bedingter zerebraler Schädigungen nach einem ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall, Schädel/Hirn-Trauma, Herzstillstand, Herzinfarkt oder als Folge von herzchirurgischen Eingriffen durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.
68. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von chronischen neuronalen Erkrankungen, insbesondere Morbus Alzheimer, der Pick'schen Erkrankung, der Progressiven Supranukleären Palsy, der kortikobasalen Degeneration, der frontotemporalen Demenz, von Morbus Parkinson, insbesondere Parkinsonismus gekoppelt an Chromosom 17, von Morbus Huntington, von durch Prionen bedingten Krankheitszuständen und Amyotropher Lateralsklerose durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.
69. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von Atherosklerose, arterieller Entzündung, Stent-Restenose, auch in Form Medikament-beschichteter Stents, z.B. nach perkutaner

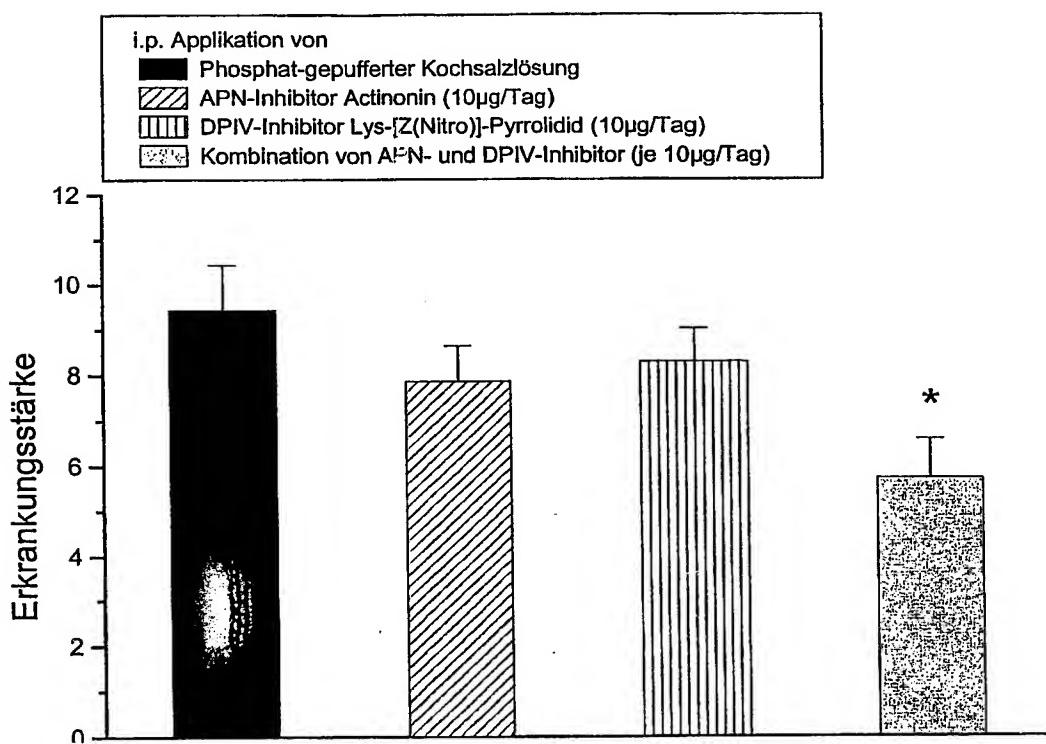
transluminaler Angioplastie und Reperfusionsreaktionen durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.

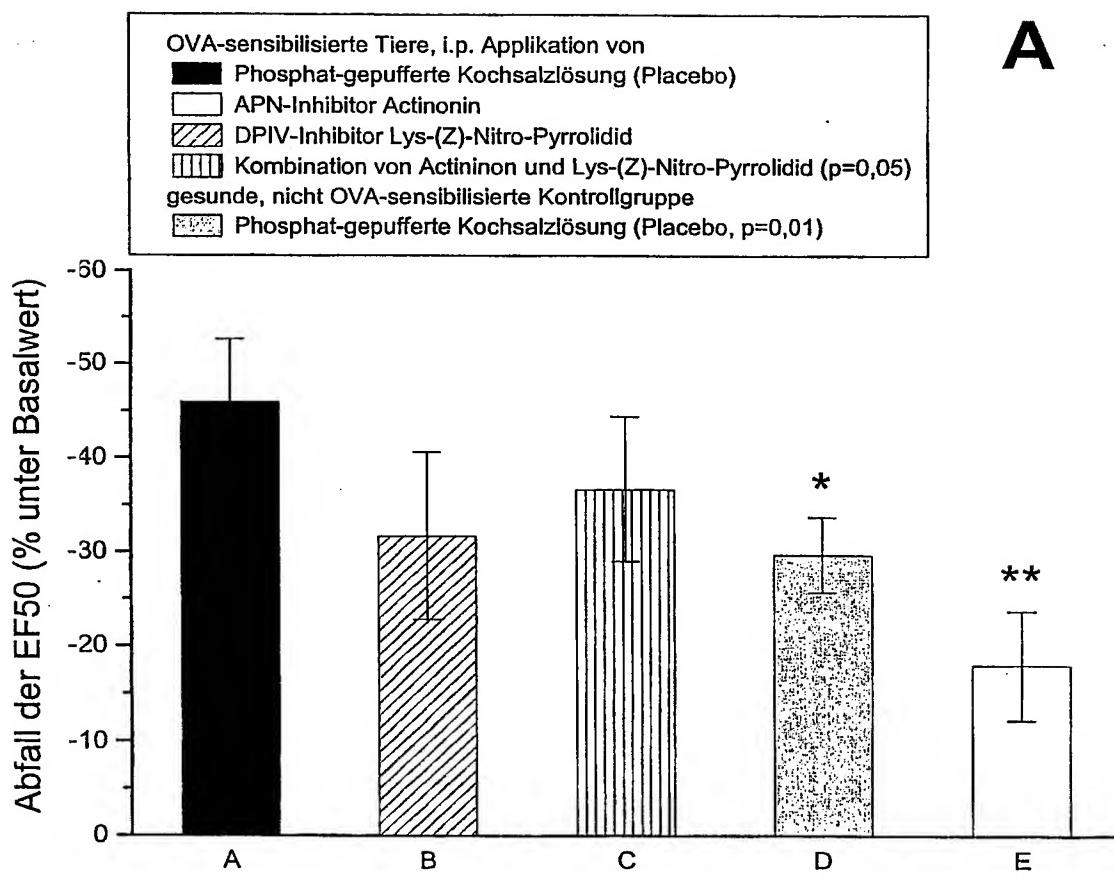
70. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von Entzündungsreaktionen an oder durch in den Organismus implantierte medizin-technische Gegenstände (medical devices) durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.
71. Verfahren nach Anspruch 70, worin die Verabreichung in Form einer zeitlich abgestuften oder parallelen lokalen oder systemischen Gabe mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 erfolgt.
72. Verfahren nach Anspruch 70, worin die Verabreichung durch Beschichtung oder Benetzung der Gegenstände mit mindestens einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 oder durch stoffliche Beimengung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zu dem Material der Gegenstände erfolgt.
73. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.
74. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von Prostatakarzinom und anderen Tumoren sowie Metastasierungen durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder

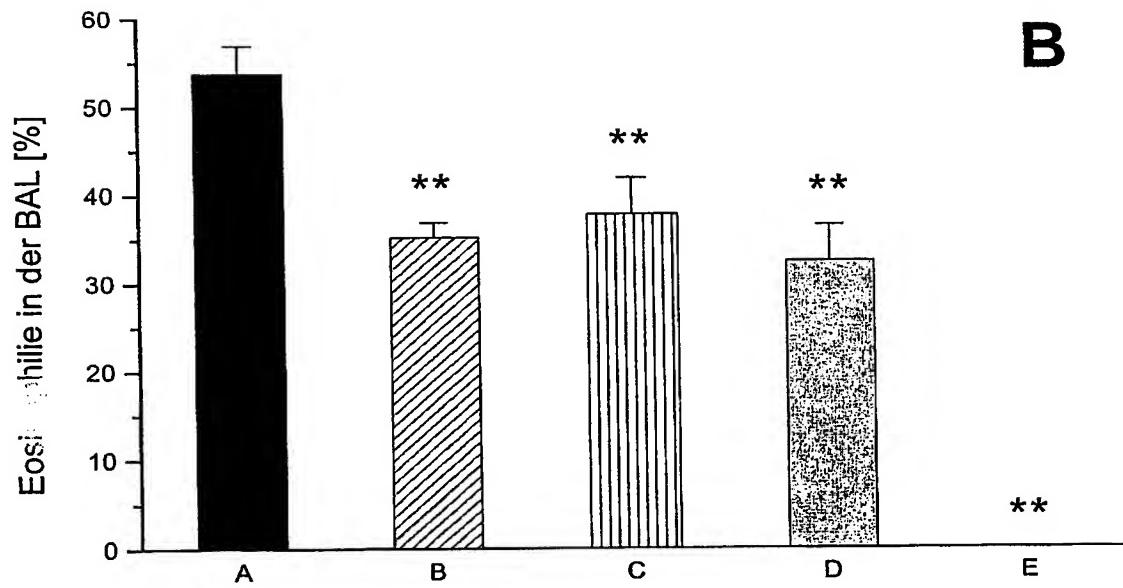
pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.

75. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von Schwerem Akutem Respiratorischem Syndrom (SARS) durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.
76. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von Sepsis und Sepsis-ähnlichen Zuständen durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.

Figur 1

Figur 2

Figur 3 A

Figur 3 B

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. April 2005 (28.04.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/037257 A3

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 31/00 (2006.01) **A61K 31/4015** (2006.01)

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/011643

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. Oktober 2004 (15.10.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 48 023.4 15. Oktober 2003 (15.10.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US;: IMTM GMBH [DE/DE]; Leipziger Strasse 44, 39120 Magdeburg (DE). KEYNEUROTEK AG [DE/DE]; ZENIT Technologiepark, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 14. September 2006

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL ALANYL-AMINO PEPTIDASE INHIBITORS FOR FUNCTIONALLY INFLUENCING DIFFERENT CELLS AND TREATING IMMUNOLOGICAL, INFLAMMATORY, NEURONAL, AND OTHER DISEASES

(54) Bezeichnung: NEUE ALANYL-AMINOPEPTIDASEN-INHIBITOGEN ZUR FUNKTIONELLEN BEEINFLUSSUNG UNTERSCHIEDLICHER ZELLEN UND ZUR BEHANDLUNG IMMUNOLOGISCHER, ENTZÜNDLICHER, NEURONALER UND ANDERER ERKRANKUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to medicinally used substances which specifically inhibit peptidases splitting ala-p-nitroanilide. The invention further relates to the use of at least one such substance or at least one pharmaceutical or cosmetic composition containing such a substance for preventing and treating diseases, especially diseases with an overshooting immune response (autoimmune diseases, allergies, and transplant rejections), other chronic inflammatory diseases, neuronal diseases, brain damages, skin diseases (acne and psoriasis, among others), tumor diseases, and special viral infections (including SARS).

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Substanzen, die Ala-p-Nitroanilid spaltende Peptidasen spezifisch inhibieren, für die Verwendung in der Medizin. Weiter betrifft die Erfindung die Verwendung mindestens einer derartigen Substanz oder mindestens einer mindestens eine derartige Substanz enthaltenden pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, insbesondere zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen mit überschüssiger Immunantwort. (Autoimmunerkrankungen, Allergien und Transplantatreaktionen), von anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen, neuronalen Erkrankungen und zerebralen Schädigungen, Hauterkrankungen (u. a. Akne und Schuppenflechte), Tumorerkrankungen und speziellen Virusinfektionen (u. a. SARS).

A3

WO 2005/037257

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/011643

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/00 A61K31/4015

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X | WO 01/89569 A (INSTITUT FUER MEDIZINTECHNOLOGIE MAGDEBURG GMBH IMTM; ANSORGE, SIEGFRI) 29 November 2001 (2001-11-29) cited in the application abstract; examples 1,2,7-9 ----- | 1 |
| X | DATABASE BEILSTEIN XP002320599 Database accession no. 7444296 abstract & NAGAI, MACHIKO ET AL.: J. ANTIBIOT., vol. 50, no. 1, 1997, pages 82-84, & FUJII, HIDEJI ET AL.: BIOL. PHARM. BULL., vol. 19, no. 1, 1996, pages 6-10, ----- ----- -/- | 1 |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

9 March 2005

04.08.05

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Molina de Alba, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/011643

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | DATABASE BEILSTEIN XP002320600 Database accession no. 2121406 abstract & ECKSTEIN, URBANSKI: PRZEM. CHEM., vol. 35, 1956, page 640, ----- DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ECKSTEIN, Z. ET AL: "The fungistatic activity of 3,4-dichlorophenoxyacethydroxamic acid on pathogenic fungi in vitro" XP002320601 retrieved from STN Database accession no. 1958:94255 abstract & BULL. ACAD. POLON. SCI. SER. SCI., CHIM., GEOL. ET GEOGRAPH. , (6), 235-8, 1958, ----- DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ALK'EWICZ, J. ET AL: "Fungistatic activity of some hydroxamic acids" XP002320602 retrieved from STN Database accession no. 1958:56723 abstract & NATURE (LONDON, UNITED KINGDOM) , 180, 1204-5 CODEN: NATUAS; ISSN: 0028-0836, 1957, ----- | 1,2,29, 30 |
| X | | 1,2,29, 30,36, 51,66 |
| X | | 1,2,29, 30,36, 51,66 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP2004/011643

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

;
2. Claims Nos.: 3-28 (entirely), 29-76 (in part)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See additional sheet

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1, 2, 29-76 (all in part)

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP2004/011643

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)**CONTINUATION OF BOX II.2**

Claims No.: 3-28 (entirely), 29-76 (in part)

See PCT/ISA/206 form (invitation to pay additional fees)

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. After entry into the regional phase before the EPO, however, an additional search can be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, C-VI, 8.5) if the defects that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been remedied.

BOX III.4

Claims 1, 2, 29-76 (all in part)

CONTINUATION OF BOX III

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)
compound A1.001 for use in medicine
2. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)
compound A1.002 for use in medicine
3. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)
compound A1.003 for use in medicine
4. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)
compound A1.004 for use in medicine
5. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)
compound A1.005 for use in medicine
6. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)
compound A1.006 for use in medicine

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP2004/011643

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

7. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)

compound A1.007 for use in medicine

8. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)

compound A1.008 for use in medicine

9. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)

compound A1.009 for use in medicine

10. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)

compound A1.010 for use in medicine

11. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)

compound A1.011 for use in medicine

12. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)

compound A1.012 for use in medicine

13. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)

compound A1.013 for use in medicine

14. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)

compound A1.014 for use in medicine

15. Claims: 1, 2, 29-76 (all in part)

compound A1.015 for use in medicine

Inventions 16-24: claims 3, 4, 29-76 (in part)

compounds of formula A2 for use in medicine

Inventions 25-376: claims 5, 6, 29-76 (in part)

compounds of formula A3 for use in medicine

Inventions 377-563: claims 7, 8, 29-76 (in part)

compounds of formula A4 for use in medicine

Inventions 564-570: claims 9, 10, 29-76 (in part)

compounds of formula A5 for use in medicine

Inventions 571-587: claims 11, 12, 29-76 (in part)

compounds of formula A6 for use in medicine

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP2004/011643

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Inventions 588-599: claims 13, 14, 29-76 (in part)
compounds of formula A7 for use in medicine

Inventions 600-640: claims 15, 16, 29-76 (in part)
compounds of formula A8 for use in medicine

Inventions 641-768: claims 17, 18, 29-76 (in part)
compounds of formula A9 for use in medicine

Inventions 769-776: claims 19, 20, 29-76 (in part)
compounds of formula A10 for use in medicine

Inventions 777-815: claims 21, 22, 29-76 (in part)
compounds of formula A11 for use in medicine

Inventions 816-886: claims 23, 24, 29-76 (in part)
compounds of formula A12 for use in medicine

Inventions 887-910: claims 25, 26, 29-76 (in part)
compounds of formula A13 for use in medicine

Inventions 911-913: claims 27, 28, 29-76 (in part)
compounds of formula A14 for use in medicine

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/011643

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|----------------------------------------|---|------------------|-------------------------|------------------|
| WO 0189569 | A | 29-11-2001 | AT 300313 T | 15-08-2005 |
| | | | AU 6747501 A | 03-12-2001 |
| | | | AU 2001267475 B2 | 04-11-2004 |
| | | | CA 2410305 A1 | 22-11-2002 |
| | | | CN 1430519 A | 16-07-2003 |
| | | | DE 10025464 A1 | 06-12-2001 |
| | | | DK 1289559 T3 | 14-11-2005 |
| | | | EP 1289559 A1 | 12-03-2003 |
| | | | ES 2243516 T3 | 01-12-2005 |
| | | | JP 2003534293 T | 18-11-2003 |
| | | | US 2005014699 A1 | 20-01-2005 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/011643

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K31/00 A61K31/4015

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| X | WO 01/89569 A (INSTITUT FUER MEDIZINTECHNOLOGIE MAGDEBURG GMBH IMTM; ANSORGE, SIEGFRI) 29. November 2001 (2001-11-29) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Beispiele 1,2,7-9 ----- | 1 |
| X | DATABASE BEILSTEIN XP002320599 Database accession no. 7444296 Zusammenfassung & NAGAI, MACHIKO ET AL.: J. ANTIBIOT., Bd. 50, Nr. 1, 1997, Seiten 82-84, & FUJII, HIDEJI ET AL.: BIOL. PHARM. BULL., Bd. 19, Nr. 1, 1996, Seiten 6-10, ----- -/- | 1 |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifehlhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. März 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04.08.05

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Molina de Alba, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/011643

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X | DATABASE BEILSTEIN XP002320600 Database accession no. 2121406 Zusammenfassung & ECKSTEIN, URBANSKI: PRZEM. CHEM., Bd. 35, 1956, Seite 640, ----- | 1,2,29, 30 |
| X | DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ECKSTEIN, Z. ET AL: "The fungistatic activity of 3,4-dichlorophenoxyacethydroxamic acid on pathogenic fungi in vitro" XP002320601 gefunden im STN Database accession no. 1958:94255 Zusammenfassung & BULL. ACAD. POLON. SCI. SER. SCI., CHIM., GEOL. ET GEOGRAPH. , (6), 235-8, 1958, ----- | 1,2,29, 30,36, 51,66 |
| X | DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ALK'EWICZ, J. ET AL: "Fungistatic activity of some hydroxamic acids" XP002320602 gefunden im STN Database accession no. 1958:56723 Zusammenfassung & NATURE (LONDON, UNITED KINGDOM) , 180, 1204-5 CODEN: NATUAS; ISSN: 0028-0836, 1957, ----- | 1,2,29, 30,36, 51,66 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/011643

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. ... weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. Ansprüche Nr. 3-28(ganz), 29-76(teil.)
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe BEIBLATT PCT/ISA/210

3. Ansprüche Nr. ... weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche N°:

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
1, 2, 29-76 alle teilweise

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

| WEITERE ANGABEN | PCT/ISA/ 210 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Fortsetzung von Feld II.2 | |
| Ansprüche Nr.: 3-28(ganz), 29-76(teil.) | |
| Siehe Blatt PCT/ISA/206 (Aufforderung zur Zahlung zusätzlicher Gebühren) | |
| <p>Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit, der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, dass die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, dass der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäss Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt. Nach Eintritt in die regionale Phase vor dem EPA kann jedoch im Zuge der Prüfung eine weitere Recherche durchgeführt werden (Vgl. EPA-Richtlinien C-VI, 8.5), sollten die Mängel behoben sein, die zu der Erklärung gemäss Art. 17 (2) PCT geführt haben.</p> | |

| WEITERE ANGABEN | PCT/ISA/ 210 |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich: |
| 1. | Ansprüche: 1,2,29-76 alle teilweise Verbindung A1.001 für die Verwendung in der Medizin. --- |
| 2. | Ansprüche: 1,2,29-76 alle teilweise Verbindung A1.002 für die Verwendung in der Medizin. --- |
| 3. | Ansprüche: 1,2,29-76 alle teilweise Verbindung A1.003 für die Verwendung in der Medizin. --- |
| 4. | Ansprüche: 1,2,29-76 alle teilweise Verbindung A1.004 für die Verwendung in der Medizin. --- |
| 5. | Ansprüche: 1,2,29-76 alle teilweise Verbindung A1.005 für die Verwendung in der Medizin. --- |
| 6. | Ansprüche: 1,2,29-76 alle teilweise Verbindung A1.006 für die Verwendung in der Medizin. --- |
| 7. | Ansprüche: 1,2,29-76 alle teilweise Verbindung A1.007 für die Verwendung in der Medizin. --- |
| 8. | Ansprüche: 1,2,29-76 alle teilweise Verbindung A1.008 für die Verwendung in der Medizin. --- |
| 9. | Ansprüche: 1,2,29-76 alle teilweise Verbindung A1.009 für die Verwendung in der Medizin. --- |
| 10. | Ansprüche: 1,2,29-76 alle teilweise Verbindung A1.010 für die Verwendung in der Medizin. --- |
| 11. | Arsprüche: 1,2,29-76 alle teilweise |

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Verbindung A1.011 für die Verwendung in der Medizin.

12. Ansprüche: 1,2,29-76 alle teilweise

Verbindung A1.012 für die Verwendung in der Medizin.

13. Ansprüche: 1,2,29-76 alle teilweise

Verbindung A1.013 für die Verwendung in der Medizin.

14. Ansprüche: 1,2,29-76 alle teilweise

Verbindung A1.014 für die Verwendung in der Medizin.

15. Ansprüche: 1,2,29-76 alle teilweise

Verbindung A1.015 für die Verwendung in der Medizin.

Erfindung 16-24: Ansprüche 3,4,29-76(teil.)

Verbindungen der Formel A2 für die Verwendung in der
Medizin.

Erfindung 25-376: Ansprüche 5,6,29-76(teil.)

Verbindungen der Formel A3 für die Verwendung in der
Medizin.

Erfindung 377-563: Ansprüche 7,8,29-76(teil.)

Verbindungen der Formel A4 für die Verwendung in der
Medizin.

Erfindung 564-570: Ansprüche 9,10,29-76(teil.)

Verbindungen der Formel A5 für die Verwendung in der
Medizin.

Erfindung 571-587: Ansprüche 11,12,29-76(teil.)

Verbindungen der Formel A6 für die Verwendung in der
Medizin.

Erfindung 588-599: Ansprüche 13,14,29-76(teil.)

| WEITERE ANGABEN | PCT/ISA/ 210 |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| | Verbindungen der Formel A7 für die Verwendung in der Medizin. --- |
| Erfindung 600-640: Ansprüche 15,16,29-76(teil.) | Verbindungen der Formel A8 für die Verwendung in der Medizin. --- |
| Erfindung 641-768: Ansprüche 17,18,29-76(teil.) | Verbindungen der Formel A9 für die Verwendung in der Medizin. --- |
| Erfindung 769-776: Ansprüche 19,20,29-76(teil.) | Verbindungen der Formel A10 für die Verwendung in der Medizin. --- |
| Erfindung 777-815: Ansprüche 21,22,29-76(teil.) | Verbindungen der Formel A11 für die Verwendung in der Medizin. --- |
| Erfindung 816-886: Ansprüche 23,24,29-76(teil.) | Verbindungen der Formel A12 für die Verwendung in der Medizin. --- |
| Erfindung 887-910: Ansprüche 25,26,29-76(teil.) | Verbindungen der Formel A13 für die Verwendung in der Medizin. --- |
| Erfindung 911-913: Ansprüche 27,28,29-76(teil.) | Verbindungen der Formel A14 für die Verwendung in der Medizin. --- |

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/011643

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|-------------------------------------------------|----------------------------|----|--------------------------------|----------------------------|
| WO 0189569 | A 29-11-2001 | AT | 300313 T | 15-08-2005 |
| | | AU | 6747501 A | 03-12-2001 |
| | | AU | 2001267475 B2 | 04-11-2004 |
| | | CA | 2410305 A1 | 22-11-2002 |
| | | CN | 1430519 A | 16-07-2003 |
| | | DE | 10025464 A1 | 06-12-2001 |
| | | DK | 1289559 T3 | 14-11-2005 |
| | | EP | 1289559 A1 | 12-03-2003 |
| | | ES | 2243516 T3 | 01-12-2005 |
| | | JP | 2003534293 T | 18-11-2003 |
| | | US | 2005014699 A1 | 20-01-2005 |